18 MN

Versuche zur Synthese bicyclischer Aminoalkohole

von

HANS-JOACHIM RIMEK

Hamburg 1965

VERSUCHE ZUR SYNTHESE

BICYCLISCHER AMINOALKOHOLE

R. UHLE
BIBLIOTHEK
LEIPZIG

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Hamburg

vorgelegt von

Hans-Joachim Rimek

aus Peterswalde

Hamburg

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Genehmigt von der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hamburg
auf Antrag von Professor Dr. F. Zymalkowski

Hamburg, den 8. Februar 1961

Professor Dr. E. Otremba
(Dekan)

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1957 bis Oktober 1959 im Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel und von Oktober 1959 bis Dezember 1960 im Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Herrn Professor Dr. F. Zymalkowski, der die Arbeit angeregt hat und sie durch wertvolle Hinweise, praktische Ratschläge und fruchtbare Diskussionen immerwährend förderte, danke ich herzlich für das wohlwollende Interesse, das er mir erwiesen hat.

Meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS.

Einleitung ---------- 5

Allgemeiner Teil ---------- 7

I. Versuche zur Darstellung von 2-Amino-5-azatetralol-(1) ---------- 7

a) Die Modellsynthese des 2-Amino-tetralols-(1) ---------- 7

b) Die Synthese des 2-Amino-5-azatetralols - 20

b_1) Die Darstellung des 5-Azatetralons-(1) --- 22

b_2) Versuche zur Darstellung der diastereomeren 2-Amino-5-azatetralole ---------- 31

II. Versuche zur Synthese von 3,5-Diazatetralol-(1) ---------- 35

Versuchsteil ---------- 46

Literaturverzeichnis ---------- 69

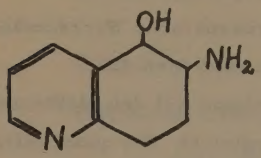
Einleitung

Als Analoga des Norephedrins waren vor einiger Zeit von F. Zymalkowski [1] die drei isomeren 1-Pyridyl-2-aminopropanole dargestellt worden. Die pharmakologische Prüfung ergab nur für die Pyridyl-(3)-Verbindung eine adrenalinartige pressorische Wirksamkeit; dieses Ergebnis kann nicht überraschend sein, wenn man die benzolähnliche Elektronendichte der β-Methingruppe mit den elektronenarmen α- und γ-Stellungen des Pyridinrings vergleicht. Die quantitativ geringere physiologische Aktivität gegenüber dem entsprechenden Benzolderivat liess sich zwanglos mit der grösseren Wasserlöslichkeit erklären, durch die nicht nur eine herabgesetzte Konzentration am Wirkungsort, sondern auch ein beschleunigter Abbau durch wasserlösliche Fermente möglich schien.

In den folgenden Jahren wurden dann von F. Koppe [2] verschiedenartige Abwandlungsprodukte des 1-(Pyridyl-3)-2-aminopropanols dargestellt, um zu weniger wasserlöslichen und damit eventuell stärker wirksamen Stoffen zu gelangen. Unter anderem wurde hier versucht, durch Einbau der Sauerstoff- und der Stickstoff-Funktion in einen Morpholinring die Hydrophilie herabzusetzen. Obwohl sich bei den so erhaltenen Verbindungen eine deutliche Verlängerung der Wirkung auf den Blutdruck zeigte, lassen sie sich nicht direkt mit der Stammsubstanz vergleichen, da ihnen besonders das alkoholische Hydroxyl als bestimmendes Strukturmerkmal fehlt.

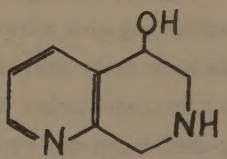
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Cyclisierung der Seitenkette so durchzuführen, dass die Aminoalkohol-Eigenschaft erhalten bleibt. Zudem musste vermieden werden, das die Hydroxylgruppe tragende Kohlenstoffatom mit einer Verzweigung zu belasten, da andernfalls mit weitgehenden Änderungen der pharmakologischen Wirkungsart durch ein so erzeugtes tertiäres C-Atom zu rechnen war.

Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen bleiben nur noch wenige Möglichkeiten, von denen die beiden Strukturen A und B mit zum Pyridinring zurückgeschlossener Kette besonderes Interesse beanspruchten.



A

2-Amino-5-azatetralol-(1)
(5-Hydroxy-6-amino-5,6,7,8-tetra-hydrochinolin)



B

3,5-Diazatetralol-(1)
(5-Hydroxy-5,6,7,8-tetra-hydro-1,7-naphthyridin)

Allgemeiner Teil

I. Versuche zur Darstellung von 2-Amino-5-azatetralol-(1) (A)

a) Die Modellsynthese des 2-Aminotetralols-(1).

Über Versuche zur Darstellung von 2-Aminotetralol-(1) und seinen Derivaten fanden sich bisher in der Literatur nur wenige Arbeiten, die zudem zum Teil schon einige Jahrzehnte zurückliegen.

Vom 1,2-Dihydronaphthalin ausgehend erhielten F. Straus und A. Rohrbacher durch Bromaddition ein Dibromid, das sich partiell zum 2-Bromtetralol-(1) hydrolysieren liess. Die Reaktion dieses Bromhydrins mit primären und sekundären Aminen ergab N-substituierte Aminoalkohole [3]. Da die Substitution aber, wie die Autoren fanden, unter intermediärer Bildung eines 1,2-Epoxyds verlief, konnten sie die Stellung des eintretenden stickstoffhaltigen Restes nicht eindeutig festlegen und entschieden sich nur aufgrund analoger Reaktionen offenkettiger Verbindungen mit Vorbehalt für die Formulierung mit β-ständigem Stickstoff.

Fast zur gleichen Zeit stellten J.v. Braun und Mitarbeiter auch die Stammsubstanz dieser Aminoalkohole dar. Sie verwendeten als Ausgangsstoff für ihre Synthese das Tetralin. Dieser partiell hydrierte Kohlenwasserstoff lässt sich in der Hitze leicht in 1,2-Stellung bromieren. Die weitere Umsetzung des Dibromids erfolgte in ähnlicher Weise wie von Straus und Rohrbacher beschrieben; das erhaltene Bromhydrin wurde, da es wasserunlöslich ist, 24 Stunden lang mit einer konzentrierten Ammoniaklösung geschüttelt. [4]

Beide Autorengruppen hielten die so dargestellten Aminoalkohole für pharmakologisch besonders interessant. Die daraufhin veranlassten Untersuchungen erbrachten jedoch so andersartige physiologische Wirkungen, als man sie erwarten zu dürfen glaubte, dass J.v. Braun auch aus diesem Grunde an der Richtigkeit der formulierten Struktur

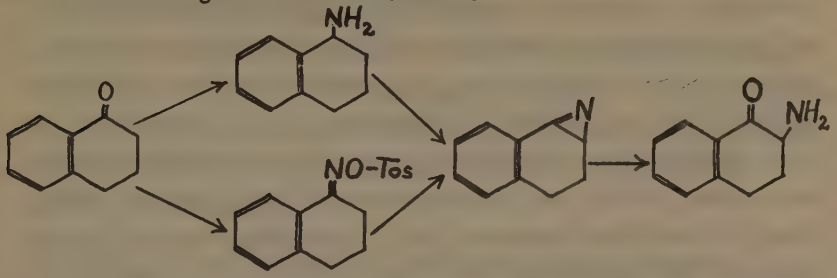
Zweifel äusserte. Sein Beweis, der zugunsten der Formel mit β-ständigem Stickstoff entscheiden sollte, beruhte auf Geschwindigkeitsvergleichen beim Abbau dieser Aminoalkohole mit Hilfe seiner Bromcyanmethode. Dass eine solche Fragestellung die Methode überforderte, wurde erst acht Jahre später deutlich, als J.v. Braun und K. Weissbach berichteten, dass es sich bei allen damals dargestellten Aminoalkoholen um Derivate des 1-Aminotetralols-(2) handelte. Die Verfasser beschreiben in dieser Arbeit auch die Synthese eines Derivats des wirklichen 2-Aminotetralols-(1). Durch Verätherung des alkoholischen Hydroxyls im Bromhydrin verhinderten sie die Epoxydbildung und konnten so mit Methylamin eine einfache Aminolyse des Bromatoms erzielen. Nach der Ätherspaltung erhielten sie das 2-Methylaminotetralol-(1), das sich als verschieden von der Base erwies, die durch einfache Umsetzung von Methylamin mit 2-Bromtetralol-(1) entsteht. [5].

Auch über das dem Aminoalkohol entsprechende Keton, das 2-Aminotetralon-(1), gibt es nur zwei Angaben in der Literatur. 1935 berichteten Neber, Burgard und Thier über eine Methode, durch Hydrolyse der Arylsulfonsäureester von Oximen zu α-Aminoketonen zu gelangen. So beschreiben sie die Darstellung von 2-Aminotetralon-Hydrochlorid aus Tetralon-(1)-oxim-p-Toluolsulfonat und geben für das Präparat einen Zersetzungspunkt von 117° an. [6].

Die zweite Mitteilung über dieses Aminoketon stammt aus jüngster Zeit. Primäre Amine lassen sich hiernach durch Chlorierung mit Butylhypochorit und anschliessende Hydrolyse ebenfalls in α-Aminoketone überführen. Für das aus Tetralyl-(1)-amin auf diese Weise erhaltene 2-Aminotetralon-(1)-Hydrochlorid wird ein Schmelzpunkt von 201 - 202° angegeben [7].

Die offensichtliche Diskrepanz der referierten Schmelzpunkte lässt sie Frage offen, welchem Präparat die zugeschriebene Struktur zukommt. Da beide Synthesen Umlagerungen über cyclische Zwischen-

stufen enthalten, lässt sich nicht von vornherein zugunsten einer der beiden Darstellungsmethoden entscheiden.



Die am einfachsten erscheinende Synthese sowohl des Aminoketons als auch des Aminoalkohols, die zudem keine Strukturunsicherheiten aufkommen lassen könnte, nämlich die Reduktion des 2-Hydroximino-tetralons-(1), ist bisher nicht beschrieben worden.

Dieses schon 1925 von Straus und Ekhard [8] dargestellte Isonitrosoketon lässt sich, wie eigene Versuche ergaben, sehr leicht in Methanol mit Raney-Nickel unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff hydrieren. Das gebildete Aminoketon ist jedoch ausserordentlich empfindlich und verfärbt sich noch während des Abzentrifugierens des Katalysators.

Fügt man indessen sofort nach Abtrennung des Katalysators genügend Salzsäure hinzu, so lässt sich nach dem Einengen eine kristalline Substanz isolieren, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol bei 197 - 199° schmilzt und das Hydrochlorid des 2-Aminotetralons-(1) darstellt.

Da bei der Reduktion keine cyclischen Zwischenprodukte gebildet werden, sind Zweifel über die zutreffende Formulierung der Substanz nicht möglich. Der Vergleich mit den beiden Literatur-Schmelzpunkten weist zudem darauf hin, dass die oben an zweiter Stelle angeführte Darstellungsmethode offenbar zu dem gleichen Aminoketon geführt hatte. Offen bleibt die Frage, wie der sehr niedrige Schmelzpunkt des Neberschen Präparats zu erklären ist. Ich werde an späterer Stelle nochmals darauf zurückkommen.

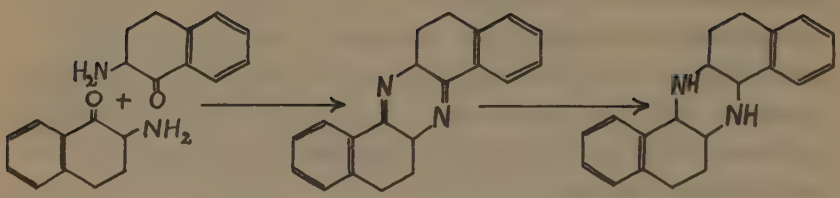
Die Hydrierung des Hydroximinotetralons kann auch mit einem Palladiumkatalysator erfolgen, wobei sowohl zur Stabilisierung des entstehenden Aminoketons durch Salzbildung als auch zur Verhütung der Kontaktvergiftung mindestens die äquivalente Menge wässriger Salzsäure zugefügt werden muss. Der Schmelzpunkt eines so dargestellten Präparats liegt aber im allgemeinen 5 - 10° tiefer, da an einem Palladiumkontakt schon eine teilweise Weiterhydrierung zum Aminoalkohol erfolgt. Bei Zimmertemperatur ist die Geschwindigkeit dieser zweiten Hydrierungsstufe zwar wesentlich geringer als die der ersten bis zum Aminoketon. Die grosse negative Reaktionsenthalpie der ersten Hydrierungsstufe verursacht jedoch, besonders bei grösseren Ansätzen, einen bedeutenden Temperaturanstieg im Hydriergefäss, so dass ohne intensive Kühlung immer auch geringe Mengen des Aminoalkohols nebenher entstehen.

Die weitere Hydrierung des Aminoketon-Hydrochlorids an einem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator kann nun auch präparativ ausgenutzt werden. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff durch das Hydroximinotetralon wird hierzu die Schüttelbirne durch Unterstellen eines Mikrobrenners auf etwa 40 - 60° erwärmt und bis zur Aufnahme des dritten Mols Wasserstoff geschüttelt. Beim Eindampfen der Lösung im Vakuum bleibt ein farbloses Kristallisat zurück, das aus Äthanol-Äther umkristallisiert werden kann und danach bei raschem Erhitzen gegen 240° schmilzt, aber schon unterhalb 200° zu sublimieren beginnt. Das aus diesem Hydrochlorid bereitete Pikrat, das in schönen, sattgelben Nadeln kristallisiert, zeigt einen doppelten Schmelzpunkt: Gegen 100° tritt je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens vollständiges oder teilweises Schmelzen der Kristalle ein; bei weiterem Erhitzen rekristallisiert die Schmelze wieder, besonders rasch in Berührung mit nicht durchgeschmolzenen Kristallen. Ein zweiter, diesmal scharfer Schmelzpunkt wird dann bei 201 - 202° erreicht.

Die Vollständigkeit der Hydrierung lässt sich recht einfach durch Bildung dieses Pikrats feststellen: auch geringe Mengen restlichen

Aminoketons verursachen eine langsame Grünfärbung des gelben Salzes, die leicht zu erkennen ist. Ohne dass systematische Versuche unternommen worden sind, scheint sich auch in diesem Fall die bekannte Tatsache zu bestätigen, dass sich ein Überschuss an zugesetzter Säure bei der Hydrierung des Isonitrosoketons günstig auswirkt, insofern die Reduktion ohne diesen Überschuss schwieriger vollständig gemacht werden kann und Reste von Aminoketon-Hydrochlorid unhydriert zurückbleiben.

Es muss an dieser Stelle allerdings erwähnt werden, dass die Hydrierung des Hydroximino-tetralons keineswegs immer so glatt verläuft, wie nach den obigen Ausführungen angenommen werden könnte. Zwar erfolgt die Wasserstoff-Aufnahme immer in gleicher Weise, d.h. es werden zunächst 2 Mol sehr rasch und heftig absorbiert, das dritte Mol wird dagegen träge und nur unter ständiger Erwärmung des Hydriergefässes addiert. Das in guter Ausbeute isolierte Hydrochlorid (z.B. 90 %) schmilzt aber schon unterhalb 190° und löst sich auch nur langsam und unvollständig in Wasser. Durch Fällung mit Pikrinsäure und Umkristallisieren des Pikrats aus Wasser ist zwar auch aus einem solchen Ansatz noch eine gewisse Menge des Aminoalkohols zu isolieren, doch beträgt diese zuweilen nur 15 - 20 % der Theorie. In welcher Weise der andere Teil des eingesetzten Isonitrosoketons verändert worden ist, kann nur vermutet werden. So kann die Kondensation zweier Moleküle des Aminoketons zu einem pentacyclischen Dihydropyrazinderivat führen, dessen Weiterhydrierung zu einem entsprechenden Hexahydropyrazin führen würde. Auf eine derartige Reaktionsmöglichkeit deutet die intensive Violettfärbung beim Versuch, aus dem Salz die zugrundeliegende Base durch Alkalisieren und Ausschütteln mit Methylenchlorid zu gewinnen. Die violette Substanz geht dabei in die organische Phase und bleibt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels als Schmiere zurück. Durch Luftoxydation könnte eine Umwandlung des Hexahydropyrazins in einen indanthrenähnlichen Farbstoff stattgefunden haben.

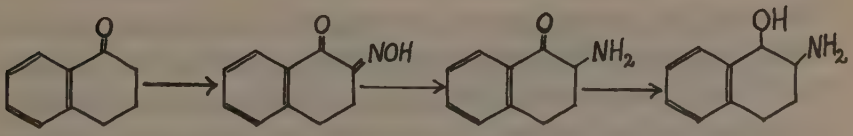


Trotz vielfacher Wiederholung der Hydrierung unter wechselnden Bedingungen liess sich die Ursache dieser gelegentlichen Abweichung vom normalen Hydrierungsverlauf nicht ermitteln. Die Verwendung konzentrierterer Salzsäure sowie längeres Erhitzen, Bedingungen also, unter denen eine Wasserabspaltung eintreten kann, scheinen indessen Voraussetzungen dafür zu sein. Da auch schon das Isonitrosoketon recht empfindlich gegen starke Mineralsäuren ist, ergeben sich zusammenfassend zwei Grenzbedingungen: einerseits ist zur Hydrierung bis zur Aminoalkoholstufe ein Überschuss an HCl erforderlich, andererseits muss die Säurekonzentration genügend klein gewählt werden, um sowohl den anomalen Hydrierungsverlauf als auch die unübersichtliche Veränderung des eingesetzten Isonitrosoketons zu verhindern. Als ein recht brauchbarer Weg hat sich die Verwendung der doppelten bis vierfachen molaren Menge doppeltnormaler wässriger Salzsäure gezeigt. Zusätzlich empfiehlt es sich, den Hydrierungsansatz stark mit Methanol zu verdünnen, um intermolekulare Reaktionen möglichst zu unterbinden. Unter diesen Voraussetzungen lässt sich das Hydrochlorid des Aminoalkohols in Ausbeuten von 60 - 70 % fassen.

Aus dem Hydrochlorid kann der freie Aminoalkohol durch Alkalisieren der wässrigen Lösung und mehrfaches Ausschütteln mit Methylenchlorid (bei ungenügender Phasentrennung unter Ätherzusatz) gewonnen werden. Er wird zunächst meist als sehr zähflüssiges Öl erhalten, das je nach der Reinheit des Hydrochlorids in kürzerer oder längerer Zeit durchkristallisiert. Nach Umkristallisation aus Äthylacetat schmelzen die reinweissen Kristalle bei 89 - 90°. Schon nach wenigen Tagen verfärben

sie sich jedoch nach grau und schmelzen 10 bis 20° niedriger. Die Instabilität der freien Base gibt sich auch noch auf andere Art zu erkennen. Versucht man beispielsweise, sie im Hochvakuum zu destillieren, so geht sie bei einem Druck von 10^{-2} Torr und einer Badtemperatur von 120° als farbloses, sehr zähflüssiges Öl über, das zwar nach einigem Stehen durchkristallisiert, aber schon kurz oberhalb der Zimmertemperatur wieder schmilzt. Auch bleibt selbst bei wiederholter Destillation im Siedekolben ein geringer dunkler Rückstand.

Eine zweite Möglichkeit zur Darstellung von 2-Aminotetralol-(1) wurde in der Reduktion des Aminoketons mit $NaBH_4$ gefunden. Da das freie Aminoketon sehr zersetzlich ist, gibt man in Umkehrung der gewöhnlichen Arbeitsweise die wässrige Lösung des 2-Aminotetralonhydrochlorids zu einer vorgelegten Lösung des Reduktionsmittels. Da dessen Hydrid-Ionen durch Protonen unter Bildung elementaren Wasserstoffs zerstört werden, muss der $NaBH_4$-Lösung zur Neutralisation der dem Hydrochlorid entstammenden Salzsäure etwas Natronlauge zugefügt werden. Eine Stunde nach dem Zugeben des Aminoketons wird die Lösung angesäuert und im Vakuum eingedampft. Durch Digerieren des kristallinen Rückstands mit absolutem Alkohol und Fällen des Filtrats mit Äther lassen sich die anorganischen Begleitstoffe zum grössten Teil entfernen. Den freien Aminoalkohol scheidet man aus dem so vorgereinigten Salz in gleicher Weise ab, wie es oben beschrieben wurde. Die Base stimmt in allen Eigenschaften mit der durch Hydrierung erhaltenen überein.



Ein andersartiges und zunächst nicht erwartetes Ergebnis brachte die acetylierende Hydrierung des 2-Hydroximinotetralons. Aus Arbeiten von

K.W. Rosenmund und anderen Autoren ist die leichte und besonders glatte Hydrierbarkeit der Oximester, speziell der Oximacetate bekannt. Behandelt man 2-Hydroximinotetralon unter leichtem Erwärmen mit Acetanhydrid, so erhält man beim Abdestillieren des überschüssigen Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus essigsäurehaltigem Äther das Acetylderivat des Isonitrosoketons als gelbe Blättchen von bitterem Geschmack, die sich am Licht rasch schwarz färben. Die Verbindung nimmt bei der katalytischen Hydrierung (sowohl mit Raney-Nickel wie mit einem Palladiumkontakt) sehr rasch 2 Mol Wasserstoff auf. Das gleiche Ergebnis lässt sich bequemer erzielen, indem man das Isonitrosoketon in Acetanhydrid löst und ohne Isolierung des Acetylderivats hydriert. Beim Eindampfen der Lösung erhält man einen gelblichen Sirup, der spontan oder nach Zugabe von wenig Äther durchkristallisiert. Das 2-Acetaminotetralon-(1) kann in einer Ausbeute von nahezu 80 % in Form feinnadeliger, weisser Kristalle gewonnen werden.

Die Weiterhydrierung dieses acylierten Aminoketons ist prinzipiell möglich, verläuft aber bei Verwendung eines $Pd/BaSO_4$-Katalysators äusserst langsam. Mit Platinoxyd nach Adams wird zwar recht schnelle Aufnahme eines Mols Wasserstoff erzielt, doch tritt gleichzeitig die Hydrierung des aromatischen Kerns mit nicht zu vernachlässigender Geschwindigkeit ein.

Die glatte und einheitliche Reduktion zum Acetaminoalkohol wird dagegen mittels Natriumborhydrid erreicht. Es ist allerdings ein grösserer Überschuss des Reduktionsmittels erforderlich; andernfalls wird ein erheblicher Teil Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Als ausreichend hat sich ein Molverhältnis $NaBH_4$: Acetaminoketon = 1/2 bis 1 : 1 erwiesen. Das 2-Acetaminotetralol-(1) erhält man so in einer Ausbeute von 80 % als leichte, faserige Kristalle, die in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol oder Tetrahydrofuran wesentlich schwerer löslich sind als das acetylierte Aminoketon und dementsprechend durch Maceration mit Benzol leicht von diesem gereinigt werden können. Der Schmelzpunkt liegt mit 175° um 50° über dem des 2-Acetaminotetralons.

Einige Schwierigkeiten bereitete die nun erforderliche Entacetylierung. Wird das 2-Acetaminotetralol-(1) 12 Stunden lang mit 12,5%iger Salzsäure auf 100 - 120° erhitzt, so ist neben der abgespaltenen Essigsäure ein Acetophenon-ähnlicher Geruch wahrzunehmen. Durch Ausäthern der sauren Lösung wird diese Carbonylverbindung entfernt und kann nach dem Verdunsten des Äthers mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin nachgewiesen werden. Die Natur der Verbindung konnte wegen der verhältnismässig geringen Menge nicht festgestellt werden. Neben einer Hydraminspaltung muss wegen der fehlenden Basizität die Eliminierung der Stickstoff-Funktion stattgefunden haben. Wurde statt der wässrigen eine alkoholische Salzsäure zur Entacetylierung verwendet, war das Ergebnis nicht günstiger. Erst die Verdünnung der Säure auf 1/3 erbrachte einen sichtbaren Rückgang der Carbonylbildung. Nachdem schliesslich die Säurekonzentration auf 1% reduziert worden war, betrug die durch Ausschütteln mit Äther isolierbare Menge an nichtbasischen Substanzen weniger als 1% und konnte vernachlässigt werden.

Die durch dreimalige Ätherextraktion gereinigte salzsaure wässrige Phase wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft und hinterliess eine kristalline Masse, die aus Alkohol - Äther umkristallisiert wurde. Das Hydrochlorid sublimierte ebenso wie dasjenige des schon beschriebenen Aminoalkohols; bei raschem Erhitzen war ein Schmelzpunkt bei 213-215° zu beobachten. Die Chlortitration nach Volhardt ergab einen Wert, der sehr gut mit der Formulierung als Hydrochlorid des 2-Aminotetralols-(1) übereinstimmte.

Die dem Hydrochlorid zugrundeliegende Base wurde nach Alkalisieren der wässrigen Lösung mit Methylenchlorid aufgenommen und blieb nach dem Verdunsten des organischen Lösungsmittels als weisse, etwas wachsartig feste Substanz zurück. Der Schmelzpunkt war sehr unscharf, reichte jedoch bis fast 100° hinauf. Nach einmaliger Umkristallisation aus Äthylacetat - Petroläther rückte das Schmelzintervall auf den Bereich von 96 - 101° zusammen, und die Wiederholung der Reinigungsprozedur ergab schliesslich ein vollkommen farbloses Präparat, das bei 102-103°

schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Aminoalkohol vom Schmelzpunkt 89 - 90° zeigte eine gewisse, aber nicht sehr überzeugende Depression. Nichtsdestoweniger war es trotz vieler Bemühungen unmöglich, durch weitere Umkristallisationen eine Annäherung der beiden Schmelzpunkte zu erreichen. Es handelte sich also um zwei diskrete Stoffe, Diastereomere der gleichen Zusammensetzung.

Hier machte sich also zum ersten Mal in meiner Arbeit die Tatsache augenfällig bemerkbar, dass Aminoalkohole infolge ihrer beiden Asymmetriezentren zwei diastereomere Paare optisch aktiver Formen bilden können. Während das zugrundeliegende Aminoketon nur aus je einer rechts- und linksdrehenden Form besteht, die bei einer rein chemischen Synthese natürlich die gleiche Entstehungswahrscheinlichkeit besitzen und daher in gleicher Menge, eben als Racemat im Gemisch vorliegen, liegen die Verhältnisse bei der Bildung des Aminoalkohols insofern anders, als die schon vorhandene Aminogruppe einen Orientierungs- oder Hinderungspunkt für das am Nachbar-C-Atom neu zu schaffende Asymmetriezentrum darstellt. Durch die Acylierung dieser Aminogruppe kann die Angriffsmöglichkeit für den Wasserstoff nun so verändert werden, dass eine andere Form als bei der Reduktion des freien Aminoketons entsteht. Insbesondere ist hier an die Existenz cyclischer, durch Wasserstoffbrücken ermöglichter Zwischenstufen zu denken.

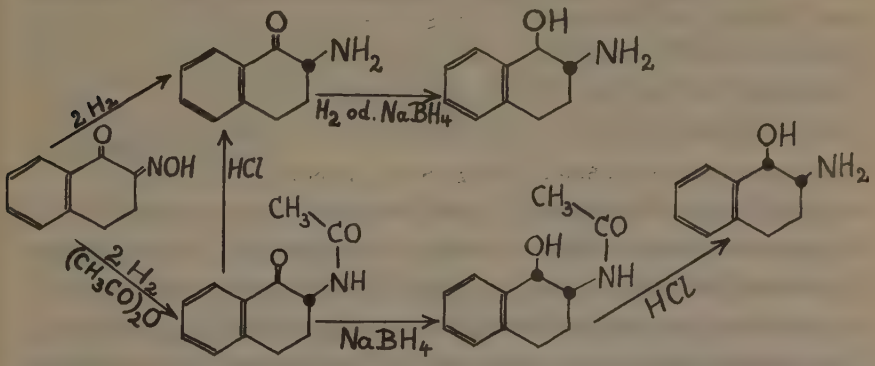
Die Konfigurationszuordnung kann vorläufig nur unter Vorbehalt erfolgen, da eine ausführliche Untersuchung, etwa mit Hilfe der Kupfer- und Kobaltkomplexe oder der Acylwanderung, noch nicht durchgeführt worden ist.

D.H.R. Barton hat 1953 für die cycloaliphatische Reihe Regeln über die Reduktion von Ketonen und Oximen aufgestellt [9], die auf die Konstellation der entstehenden Alkohol- und Aminogruppierungen Bezug nehmen und von W. Hückel und Mitarb. [10], die den Gültigkeitsbereich der Regeln überprüften, als mit wenigen Ausnahmen generell geltend angesehen werden. Danach liefert die katalytische Hydrierung sowohl sterisch gehinderter

wie ungehinderter Ketogruppen in stark saurem Medium die axialen Alkohole. Die Oxime verhalten sich ebenso wie die zugrundeliegenden Ketone, d.h. die Hydrierung in saurem Medium führt zu Aminen mit axialer Stellung der NH_2-Gruppe.

Wendet man die Bartonschen Regeln auf die katalytische Hydrierung des 2-Hydroximinotetralons-(1) unter Salzsäure-Zusatz an, so ergibt sich sowohl für die Hydroxy- wie für die Aminogruppe axiale Ausrichtung. Der niedrig schmelzende Aminoalkohol wäre demnach als die trans-Form des 2-Aminotetralols-(1) anzusehen. Sie entspricht sterisch der erythro-Form des 1-Phenyl-2-methylaminopropanols, dem d,l-Ephedrin. Für den durch Reduktion des acetylierten Aminoketons erhaltenen Aminoalkohol bleibt dann die cis-Konfiguration, dem d,l-Pseudoephedrin entsprechend, übrig.

Zusammenfassend lässt sich die Synthese der diastereomeren 2-Aminotetralole-(1) also durch das folgende Formelschema darstellen:



(Die in der Formelübersicht angedeutete Entacetylierung des 2-Acetaminotetralons-(1) gelingt wie die des Acetaminoalkohols mit verdünnter Salzsäure. Auch hierbei entsteht durch eine Nebenreaktion in geringer Menge eine Carbonylverbindung, die aus der sauren Lösung durch Ausäthern entfernt werden kann).

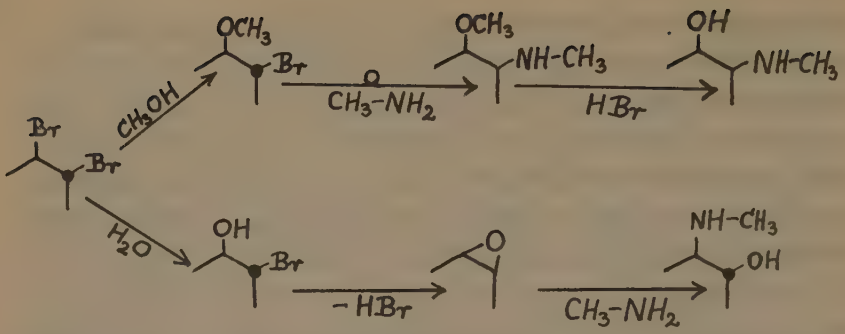
Nach Abschluss der eigenen experimentellen Arbeiten gelangte mir eine Veröffentlichung von R. Lukes und Mitarb. zur Kenntnis, in der über

die Synthese der drei Paare stereoisomerer vicinaler Aminotetralole berichtet wird [11]. Nach Angabe der Autoren erwies sich die Darstellung der beiden diastereomeren 2-Aminotetralole-(1) als schwierige Aufgabe. Die Reaktion von 2-Bromtetralon mit Urotropin scheiterte ebenso wie die Reproduktion der v. Braunschen Vorschrift zur Bereitung des N-Methylaminoalkohols. Auch die Nitrosierung von Tetralon-(1) lieferte so unbefriedigende Ausbeuten, dass die Verfasser gar keine Reduktionsversuche damit beschreiben. Das trans-1-Hydroxy-2-aminotetralin erhielten sie schliesslich durch Reduktion von 2-Aminotetralon-(1)-Hydrochlorid, das "in geringer Ausbeute nach der Reaktion von Neber zugänglich ist", mit $LiAlH_4$, $LiBH_4$ oder $NaBH_4$. Der angegebene Schmelzpunkt von 87,5 - 89° zeigt sehr gute Übereinstimmung mit dem von mir gefundenen Wert. Die von den tschechischen Forschern referierte Maximalausbeute von 70% (mit $LiBH_4$ erhalten) bedeutet nun, dass das Nebersche Präparat zumindest zum überwiegenden Teil aus 2-Aminotetralon-(1) besteht. Der niedrige Schmelzpunkt desselben könnte durch eine aufgrund der Darstellung mögliche Verunreinigung durch das isomere 1-Aminotetralon-(2)-Hydrochlorid oder das Produkt einer Beckmannschen Umlagerung des Ausgangsstoffes erklärt werden. Es besteht aber auch eine grundsätzlich andere Deutungsmöglichkeit. Modellbetrachtungen an Kalottenmodellen nach Stuart-Briegleb und an Stereomodellen nach Dreiding (Hersteller:W. Büchi, Flawil/Schweiz) lassen erkennen, dass die diastereomeren 2-Aminotetralole-(1) durch Ringkonversion in je zwei Konstellationen existieren können. Infolge des ankondensierten Benzolrings ist zwar die Beweglichkeit des alicyclischen Ringes eingeschränkt, doch sollte die Aktivierungsenergie für die Umwandlung einer Halbsesselform in die andere, die über die Halbwannenform erfolgt, so gering sein, dass sie bei Zimmertemperatur erreicht oder überschritten werden kann. Anders ist es dagegen im Falle des Aminoketons. Durch die Anwesenheit dreier trigonal sp_2-bastardisierter Kohlenstoffatome sind fünf der sechs Kettenglieder des hydrierten Rings in einer Ebene festgelegt. Das die Aminogruppe tragende Kohlenstoffatom könnte zwar eine gewisse Eigen-

bewegung ausführen, die aber das Herausdrehen des Carbonylsauerstoffs aus der Benzol-Ringebene voraussetzte. Dazu wäre die Aufbringung der Konjugationsenergie der Carbonylgruppe erforderlich, die mit steigendem Verdrehungswinkel anwächst und im Normalfall die mit dem aromatischen System koplanare Lage der Carbonylgruppe erzwingt. Daher scheint es denkbar, dass die Umwandlungsgeschwindigkeit beider Konstellationen des Aminotetralons so gering ist, dass sich zwei Formen isolieren lassen. Dem Neberschen Aminoketon müsste, da für das aus dem Isonitrosoketon erhaltene Isomere aufgrund der Bartonschen Regeln die axiale Stellung der Aminogruppe anzunehmen ist, die äquatoriale Lage dieser Gruppe zuzuordnen sein. Auf ganz analoge Ergebnisse von G. Drefahl und D. Martin [42] am Octahydrophenanthrensystem sei hier nur hingewiesen.

Die cis-Form des 2-Aminotetralols-(1) erhielten R. Lukes und Mitarb. durch Abbau des cis-1-Hydroxy-2-carbäthoxytetralins nach Curtius. Der Schmelzpunkt von 102,5° stimmt auch hier gut mit dem meines Präparates überein. Ferner beschreiben sie das N-Methylderivat dieses Aminoalkohols und finden es identisch mit dem seinerzeit von J. v. Braun erhaltenen 1-Hydroxy-2-methylaminotetralin, dem also gleichfalls die cis-Struktur zukam.

Die Entstehung des v. Braunschen Aminoalkohols lässt sich nach Ansicht der Autoren auf folgende Weise erklären: Aus dem diaxialen trans-1,2-Dibromtetralin, dessen Konstellation von Fujita zuverlässig durch Dipolmessungen bestimmt wurde [12], entsteht mit Methanol trans-1-Methoxy-2-bromtetralin, mit Wasser trans-1-Hydroxy-2-bromtetralin. Das Methoxyderivat reagiert mit Methylamin in einer normalen S_{N2}-Reaktion unter Waldenscher Umkehrung zum cis-1-Methoxy-2-methylaminotetralin, bei dessen Entmethylierung keine Konfigurationsänderung mehr eintritt. Das Hydroxyderivat ergibt dagegen über das Epoxyd den trans-Aminoalkohol mit der NH_2-Gruppe am $C_{(1)}$.



Nachtrag: Die von den letztgenannten Verfassern erwähnte Tatsache, dass die Nitrosierung von Tetralon-(1) nur zu minimalen Ausbeuten geführt hätte, lässt sich nach eigenen Erfahrungen leicht erklären. Die Autoren verwendeten ein durch katalytische Oxydation von Tetralin dargestelltes Keton, das wesentlich unreiner ist als das durch Cyclisierung von 3-Phenylbuttersäure erhaltene Präparat, wie die allmähliche Bräunung beim Stehen zeigt. Das in der vorliegenden Arbeit benutzte Tetralon wurde in sehr guter Ausbeute aus Benzol und γ-Butyrolacton in einer Stufe erhalten [13] und über das Azin gereinigt [14].

Auch die Beschaffenheit des zur Nitrosierung erforderlichen Alkylnitrits ist von Bedeutung. Wird ein frisch dargestelltes bzw. entsäuertes Butylnitrit [15] benutzt, so liegen die Ausbeuten in der von F. Straus und A. Rohrbacher angegebenen Grössenordnung. Bereits nach eintägigem Stehen bei -20° reagiert das Butylnitrit jedoch stark sauer und gibt um etwa 1/4 geringere Ausbeuten eines durch einen violetten Farbstoff sehr verunreinigten Isonitrosoketons. Butylnitrit hat sich besonders aus dem Grunde bewährt, weil es durch Ausschütteln mit einer $NaHCO_3$ enthaltenden 25%igen Natriumchloridlösung sowohl von sauren Zersetzungsprodukten als auch von Butylalkohol leicht gereinigt werden kann und keiner zusätzlichen Destillation bedarf.

b) Die Synthese des 2-Amino-5-azatetralols-(1).

Zur Gewinnung von 1,2-Aminoalkoholen wird gewöhnlich eine der folgenden Methoden angewandt:

1. Umsetzung eines Bromhydrins oder eines 1,2-Epoxyds mit Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen.

2. Reduktion eines α-Aminoketons.

3. Reduktion eines α-Nitroalkohols.

Die letzte der drei Methoden schied von vornherein aus den Betrachtungen aus. α-Nitroalkohole gewinnt man durch basenkatalysierte Addition von Nitroalkanen an Aldehyde, wobei durch Einhaltung milder Bedingungen die sekundäre Wasserabspaltung zu Nitroolefinen zu vermeiden ist. Das Verfahren setzte hier also das Vorhandensein oder die Gewinnbarkeit einer Verbindung voraus, die in günstiger Entfernung voneinander zwei hochaktive Atomgruppierungen, eine Aldehyd- und eine reaktionsfähige Methylengruppe enthält. Es erscheint sehr zweifelhaft, ob der 2-(3-Nitropropyl)-pyridin-3-aldehyd überhaupt messbare Zeiten existenzfähig ist.

Aus diesem Grunde kam nur den Methoden 1. und 2. eine reale Bedeutung zu, da die hierfür notwendigen Ausgangsstoffe, falls sie synthetisch zugänglich sein sollten, eine ausreichende Stabilität besitzen müssten.

Als Ausgangsstoff für die zuerst angeführte Methode müsste 7,8-Dihydrochinolin zur Verfügung stehen. Wegen der Polarisation der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung greifen Reduktionsreaktionen beim Chinolin aber vorwiegend den heterocyclischen Ring an. Infolgedessen ist bisher nur die 1,2-Dihydroverbindung beschrieben worden; Angaben über die Darstellung von 1,4-Dihydrochinolin bedürfen wohl noch der Bestätigung [16]. Um durch Eliminierungsreaktionen, wie sie von F. Straus und L. Lemmel [17] in der Naphthalinreihe durchgeführt wurden, zum 7,8-Dihydrochinolin zu gelangen, wäre zunächst die Synthese eines geeigneten monosubstituierten 5,6,7,8-Tetrahydrochinolins erforderlich. Aus Gründen des einheitlichen Reaktionsverlaufs sollte insbesondere die Wasserabspaltung aus 5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin, eventuell auf dem Umweg über dessen N-Phenylurethan, zum gewünschten Produkt führen [17]. Eine

Darstellungsmöglichkeit für diesen bicyclischen Alkohol ist bisher nicht bekannt geworden. (Vorwegnehmend sei erwähnt, dass er durch Reduktion des in dieser Arbeit beschriebenen 5-Azatetralons mit Natriumborhydrid in sehr guter Ausbeute erhalten worden ist. Die Wasserabspaltung lässt sich nach einigen informativen Versuchen mit verschiedenen Dehydratisierungsmitteln wie KOH, $KHSO_4$ oder $ZnCl_2$ erreichen.)

Wie die im vorhergehenden Abschnitt angeführten Arbeiten von F. Straus und A. Rohrbacher sowie besonders von J. v. Braun und Mitarb. zeigen, erfolgt die Reaktion von 1-Hydroxy-2-bromtetralin und 1,2-Epoxytetralin mit Ammoniak oder Aminen entgegen der Erwartung unter Bildung eines 1-Amino-2-hydroxytetralins. Da kein Grund zu der Annahme besteht, dass die Aminolyse entsprechender Derivate der Chinolinreihe anders verlaufen könne, verlor eine etwa mögliche Synthese des 7,8-Dihydrochinolins - wenigstens im Rahmen der gestellten Aufgabe - ohnehin an Bedeutung.

So blieb denn letztlich zu klären, ob sich das dem gewünschten Aminoalkohol entsprechende Aminoketon herstellen lasse. Die dann noch erforderliche Reduktion sollte keine prinzipiellen Schwierigkeiten bieten, wie die in der Tetralinreihe erhaltenen Ergebnisse es beweisen.

α-Aminoketone erhält man, abgesehen von einigen Sondermethoden, durch Reduktion von Isonitrosoketonen sowie durch Aminolyse von halogenierten Ketonen. In beiden Fällen wird von einem Keton ausgegangen, das an der reaktionsfähigen, dem Carbonyl benachbarten Methylengruppe substituiert werden kann.

Die erste Aufgabe bestand also darin, eine Möglichkeit zur Synthese eines dem Tetralon-(1) analogen Ketons, des 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolins oder 5-Azatetralons-(1), zu finden.

b_1) Die Darstellung des 5-Azatetralons-(1).

Für die Darstellung des Tetralons-(1) kommen im wesentlichen zwei Verfahren zur Anwendung :

1) die Cyclisierung von 3-Phenylbuttersäure mit $AlCl_3$ und

2) die Oxydation von Tetrahydronaphthalin.

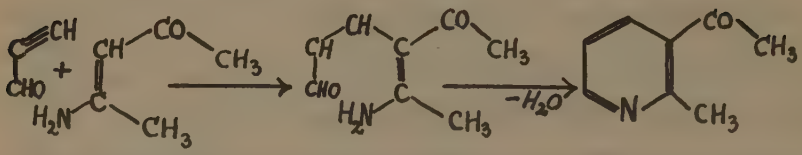
Versucht man, diese Reaktionen in die Pyridinreihe zu übertragen, so sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

Zu 1) Die Acylierung nach Friedel-Crafts hat bei Pyridinderivaten bisher zu keinem Erfolg geführt. Der Grund dafür ist in der elektronenabziehenden Wirkung des Ringstickstoffs zu sehen, die durch Komplexbildung mit der Lewissäure $AlCl_3$ eher noch verstärkt wird und den Angriff elektrophiler Agentien stark erschwert. (Es sei an den bekannten Vergleich des Pyridins mit Nitrobenzol erinnert).

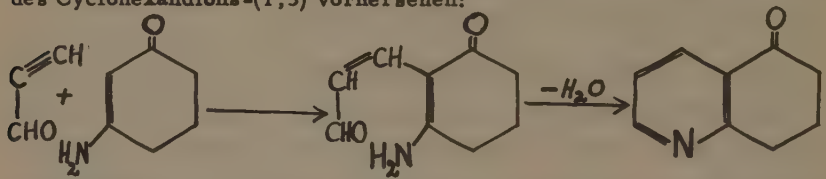
Zu 2) Die Chromsäure-Oxydation von 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin scheint nach Erfahrungen beim entsprechenden Isochinolinderivat durchaus erfolgversprechend [18]. Es wäre zwar mit der Bildung zweier isomerer Ketone zu rechnen; da 3-ständige Alkylreste im Pyridinring aber nach den Arbeitsergebnissen von N. Sugimoto und H. Kugita [18] leichter als 2- und 4-ständige oxydiert werden, wäre die Entstehung des gewünschten Ketons bevorzugt. Die Schwierigkeit liegt hier in der Beschaffung des im Benzolkern hydrierten Chinolins. Nach Tsushima und Sudzuki [19] entsteht es bei der katalytischen Hydrierung von Chinolin nur in einer Menge von 1 %. Die Abtrennung von 1,2,3,4-Tetrahydro- und Dekahydrochinolin ist dazu sehr langwierig [20]. Auch die schon etwas weiter zurückliegenden, sehr sorgfältigen und umfassenden Arbeiten von J. v. Braun und seinen Mitarbeitern hatten zu der Erkemntnis geführt, dass nur durch die Beschwerung der Pyridinhälfte im Chinolinring mit Alkylresten eine Hydrierung des Benzolrings zu erreichen ist. [21] Bessere Ausbeuten als die Hydrierung liefert die von M. Ehrenstein sowie von Pickard und Lochte beschriebene Dehydrierung von Dekahydrochinolin in der Gasphase über Platinasbest. Vollsynthetische Methoden sind gelegentlich durchgeführt worden [23], kommen aber für präparative Arbeiten kaum in Betracht.

Von F. Bohlmann und D. Rahtz wurde 1957 eine Synthese des 2-Methyl-3-acetylpyridins veröffentlicht [24], die von Propinal und dem Monoimid

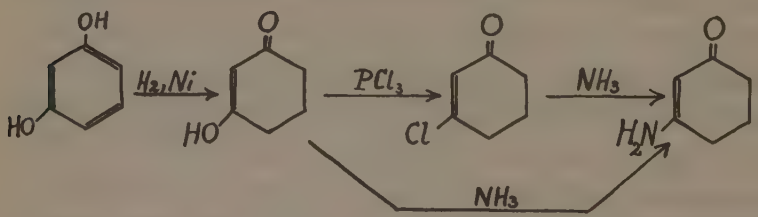
des Acetylacetons ausgeht und folgenden Verlauf nimmt:



Vergleicht man das offenkettige 2-Methyl-3-acetylpyridin mit dem 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (5-Azatetralon-(1)), das sich von jenem nur durch den Ringschluss über eine Methylenbrücke unterscheidet, so lässt sich für dieses leicht eine Synthesemöglichkeit über das Monoimid des Cyclohexandions-(1,3) vorhersehen:



Cyclohexandion-(1,3) ist leicht in grösseren Mengen durch Hydrierung von Resorcin zugänglich. Das Monoimid des Diketons ist auch bereits in den dreissiger Jahren in den Laboratorien von Hoffmann-La Roche dargestellt worden [25], und zwar durch direkte Einwirkung von Ammoniak sowie auf dem Umweg über das ungesättigte Chlorketon, das aus Cyclohexandion mittels Phosphortrichlorid leicht erhältlich ist.

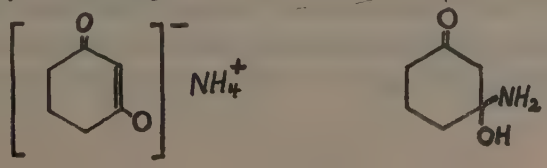


Über die Lage der Doppelbindung in dem Chlorketon herrscht in der Literatur bisher noch keine einheitliche Auffassung, seit Mousseron und Jacquier [27] das von Crossley und Haas [26] beschriebene Produkt als 1-Chlorcyclohexen-(1)-on-(5) angesehen haben. Trotz dieser Strukturunsicherheit wurde nun versucht, daraus das benötigte Enamin zu gewinnen.

Aufgrund einer privaten Mitteilung der Firma Hoffmann-La Roche (Einzelheiten der Darstellung sind nicht veröffentlicht worden) sollte das 3-Chlorcyclohexen-(2)-on-(1) 6 Stunden lang mit einer 30%igen methanolischen Ammoniaklösung bei 70° umgesetzt werden. Es konnte jedoch weder beim Arbeiten bei 70° im geschlossenen Rohr noch bei Zimmertemperatur das Enamin, sondern nur eine hochschmelzende, ionogenes Chlor enthaltende Substanz isoliert werden, der nach der Elementaranalyse und der Chlortitration die Formel $C_6 H_{11} Cl N_2$ zukommt und bei der es sich wahrscheinlich um das Monohydrochlorid des Diimids handelt. Vom 5,5-Dimethylcyclohexandion-(1,3) (Dimedon) ist ein entsprechendes Derivat durch eine analoge Reaktionsfolge dargestellt und beschrieben worden [28].

Ein günstigeres Ergebnis brachte die direkte Ammoniakeinwirkung auf das Diketon. Löst man Cyclohexandion-(1,3) in der Wärme in Benzol und leitet einen raschen Strom von NH_3 ein, so fällt sofort ein öliger oder halbfester, orangegelber Niederschlag aus, während entstandenes Wasser mit einem Teil des Benzols azeotrop abdestilliert. Nach dem Erkalten erstarrt das benzolunlösliche Rohprodukt zu einer festen, gelegentlich etwas schmierigen Masse, die am besten zunächst auf einem Tonteller an der Luft getrocknet wird. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Das Umkristallisieren, das aus Dioxan, Pyridin- oder Chinolinbasen oder auch aus wasserhaltigem Aceton (so nach Angabe von Hoffmann-La Roche) erfolgen kann, ist allerdings mit erheblichen Substanzverlusten verbunden; nichtsdestoweniger ist es schwierig, ein völlig weisses und schmelzpunktreines Präparat zu erhalten.

Das lufttrockene Imid enthält, wie die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl zeigte, noch ein Mol Wasser. Ob dieses chemisch gebunden ist oder nur Kristallwasser darstellt, konnte nicht entschieden werden. Denkbar wäre etwa die Formulierung als Ammoniumenolat oder als geminale Amino-Hydroxy-Verbindung:



Um reproduzierbare Schmelzpunkte zu erhalten, ist es erforderlich, das umkristallisierte Imid bei erhöhter Temperatur im Vakuum zu trocknen. Reinste Präparate zeigen danach einen Schmelzpunkt von 128 - 131°, normalerweise (und für die Weiterverarbeitung völlig ausreichend) werden Schmelztemperaturen von 122 - 126° erreicht. Die Firma Hoffmann-La Roche gibt für ihr Präparat den sehr guten Wert 131 - 132° an.

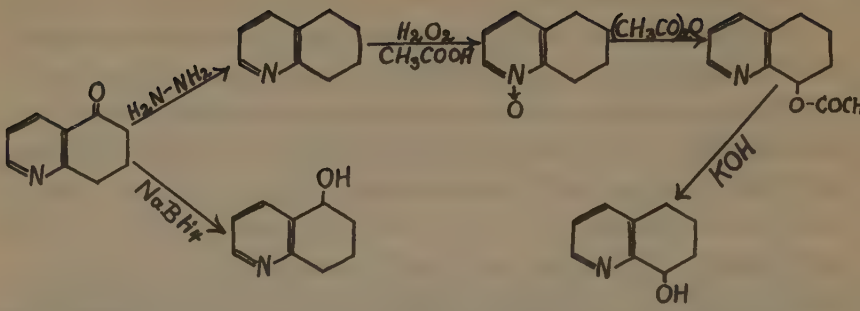
Das auf diese Weise erhaltene 1-Aminocyclohexen-(1)-on-(3) kann als vinyloges Säureamid angesehen werden und reagiert dementsprechend kaum basisch. Es ist in polaren Lösungsmitteln leicht löslich, in Äther und Benzol dagegen unlöslich. Mit Natronlauge übergossen entwickelt es keinen Geruch nach Ammoniak. Dieses entsteht erst beim Erhitzen der alkalischen Lösung. Eine deutliche Analogie zu vielen Säureamiden zeigt sich auch darin, dass das kryoskopisch (in Kampfer) ermittelte Molekulargewicht des Dimedon-Imids, eines Dimethylderivates des 1-Aminocyclohexen-(1)-ons-(3) doppelt so gross ist, wie die Summenformel es erwarten lässt. (Dimedon-Imid wurde wegen seiner grösseren Thermostabilität verwendet).

Setzt man 1-Aminocyclohexen-(1)-on-(3) in alkoholischer Lösung mit der äquivalenten Menge Propinal um, so erhält man eine braune Lösung, aus der sich nach längerem Stehen bei tieferer Temperatur eine grauweisse feste Substanz ausscheidet, offenbar das durch eine der Michael-Reaktion vergleichbare Addition entstandene Produkt aus den beiden Komponenten. Wird dieses auf etwa 150° erhitzt, so tritt Wasserabscheidung ein und im Vakuum destilliert ein gelbes, eigenartig, aber nicht unangenehm riechendes Öl über, das basische Eigenschaften besitzt. Wird die nach dem Abtrennen der Additionsverbindung verbleibende Mutterlauge ebenso im Vakuum destilliert, so erhält man eine weitere Menge des basischen Öls. Eine Isolierung des Addukts ist also nicht erforderlich, wodurch die Synthese weitgehend vereinfacht wird. Dieselbe Beobachtung wurde beim Nacharbeiten der oben erwähnten Bohlmannschen Synthese des 2-Methyl-3-acetylpyridins gemacht. Eine Verschlechterung der Ausbeute trat dabei nicht ein.

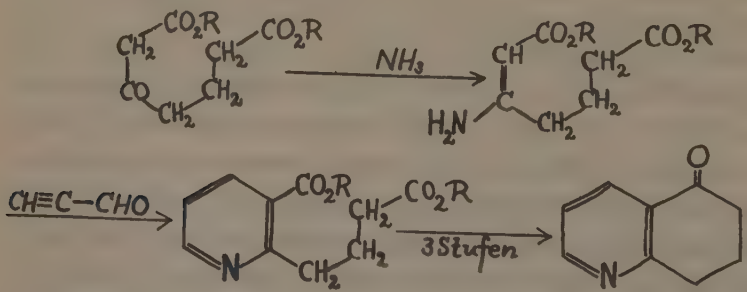
Für die Formulierung der erhaltenen Base als 5-Azatetralon-(1) konnte ein vollständiger, von Analogieschlüssen freier Beweis erbracht werden. Die Elementaranalyse des Hydrochlorids ergab sehr genau die für ein Azatetralon errechneten Werte. Das in der Summenformel enthaltene Sauerstoffatom gehört einer Carbonylfunktion an, wie die leichte Bildung des Oxims und des 2,4-Dinitrophenylhydrazons zeigte. Durch Reduktion nach Huang-Minlon wurde in fast quantitativer Ausbeute 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin erhalten und damit das Kohlenstoffgerüst festgelegt. Es blieb nur noch zu entscheiden, welche der vier möglichen Stellungen die Carbonylgruppe einnimmt. Das Infrarotspektrum zeigt eine sehr starke CO-Bande bei 1698 cm^{-1}, was auf aromatische Konjugation hindeutet. Die Lage dieser Bande im Tetralon-(1) (1685 cm^{-1}), Acetophenon (1693 cm^{-1}), 3-Acetylpyridin (1697 cm^{-1}) und 2-Methyl-3-acetylpyridin (1693 cm^{-1}) stützt den Befund. Die nichtkonjugierte CO-Gruppe im Tetralon-(2) (1720 cm^{-1}), Acetonylbenzol (1717 cm^{-1}) und 3-Acetonylpyridin (1715 cm^{-1}) schwingt demgegenüber mit höherer Frequenz. (Für die konjugierte Lage des Carbonyls spricht schon die beträchtliche Stabilität der Base; Tetralon-(2) ist dagegen eine empfindliche, zur Aromatisierung neigende Substanz).

Die neben der 5- nun noch mögliche 8-Stellung (dem Pyridinstickstoff benachbart; Zählung hier wie im Chinolinring) liess sich durch das Ergebnis der Umlagerung des 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-N-oxyds nach V. Boekelheide und W. J. Linn ausschliessen.

Bei dieser Reaktion [29], die sich unter der Einwirkung von Acetanhydrid vollzieht, verschiebt sich das an den Stickstoff gebundene Sauerstoffatom an ein in 2- oder 4-Stellung des Pyridinrings gebundenes C-Atom. Man erhält so die Essigsäureester von Pyridyl-(2)- bzw. Pyridyl-(4)-carbinolen. Bz-Tetrahydrochinolin-N-oxyd ergibt hierbei 8-Acetoxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin, das sich durch Verseifung mit 10%iger Kalilauge in die freie Hydroxyverbindung überführen lässt. Diese besitzt einen Schmelzpunkt von 64-65° (aus Petroläther) und ist nicht identisch mit der Base, die durch $NaBH_4$-Reduktion des Azatetralons in sehr guter Ausbeute erhalten werden kann. (F. 70,5 - 71,5°, aus Benzol-Petroläther).



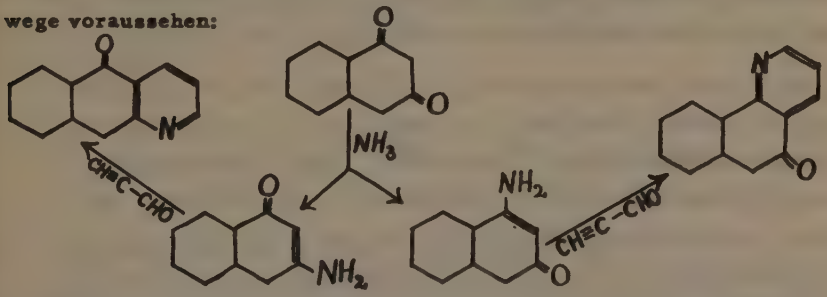
Ein zusätzlicher Beweis für die Richtigkeit der Formel, der durch eine Synthese nach dem unten skizzierten Schema erbracht werden sollte, scheiterte daran, dass sich aus dem β-Oxopimelinsäurediäthylester kein Enamin gewinnen liess oder dieses nicht in üblicher Weise mit Propinal reagierte. Durch Umsetzen des Ketoesters mit Ammoniak in Benzol konnte zwar eine einheitlich siedende Fraktion erhalten werden, die beim Erhitzen mit Natronlauge starke Ammoniakentwicklung ergab; die Umsetzung dieser Fraktion mit Propinal führte jedoch zu keinem basischen Produkt. Wegen der zu einem Ringschluss günstigen Entfernung der distanten Carbäthoxygruppe vom Carbonyl wird man unter den Bedingungen der Esterfunktion zu rechnen haben, wobei ein ungesättigtes Lactam entstände, das natürlich in ganz andersartiger Weise mit Propinal reagieren könnte.



Die Ausbeute der Kondensation von Aminocyclohexenon mit Propinal war anfänglich mit 15% sehr gering. Durch den Ersatz des Alkohols als Lösungsmittel durch Tetrahydrofuran (in dem das Enamin allerdings nur

suspendiert bleibt) erhöhte sich die Ausbeute auf 38%. Als schliesslich Dimethylformamid verwendet wurde, stieg die Menge an doppelt destilliertem, fast farblosen 5-Azatetralon auf 57% der Theorie.

Auf gleiche Art wie vom Dihydroresorcin wurden von Dimedon, 5-Phenylcyclohexandion-(1,3) und 1,3-Dioxodekalin die Mono-Imide dargestellt und in die Ringschlussreaktion eingesetzt. Auf diese Weise ist es möglich, zu bi- und tricyclischen Pyridinketonen zu gelangen. Besonders symmetrisch substituierte Derivate des Cyclohexandions sind dabei wegen des einheitlichen Reaktionsverlaufs günstig. Die Enaminbildung eines unsymmetrischen -Diketons kann dagegen nach zwei Richtungen hin erfolgen und bei der Umsetzung mit Propinal zu zwei Produkten führen. So lassen sich, vom 1,3-Dioxodekalin ausgehend, die beiden folgenden Reaktionswege voraussehen:



Das erhaltene Produkt wurde nicht in seiner Struktur aufgeklärt, auch wurde nicht festgestellt, ob es aus einem Gemisch der beiden isomeren Ketone bestand. Nach einer Annahme von K. W. Rosenmund [30] zeigt die 3-Oxo-Gruppe die grössere Enolisierungstendenz, so dass man mit vorwiegender oder alleiniger Bildung des linear annellierten Systems zu rechnen haben wird.

Das Monoimid des Dimedons, das schon länger bekannt ist [31], ist thermisch wesentlich stabiler als das entsprechende Derivat des unsubstituierten Cyclohexandions-(1,3). So lässt es sich im Hochvakuum fast ohne Rückstand sublimieren, während das letztere bei der Sublimationstemperatur zum grössten Teil in ein glasiges Harz übergeht. Die Reinigung des 5,5-Dimethyl-1-aminocyclohexen-(1)-ons-(3) lässt

sich daher statt durch verlustreiches Umkristallisieren auch durch Vakuumsublimation durchführen.

Das 5-Azatetralon-(1) zeigt in seinem chemischen Verhalten weitgehende Ähnlichkeit mit dem Tetralon-(1). So verläuft die Nitrosierung mit Butylnitrit und Kaliumäthylat in absolutem Äther mit fast der gleichen Ausbeute (40-50%); das zunächst isolierte Kaliumsalz des Isonitrosoketons sieht in beiden Fällen schokoladenbraun bis violettbraun aus. Gegen eine Variation der Nitrosierungsbedingungen (Alkohol als Lösungsmittel, $NaOC_2H_5$ statt KOC_2H_5) ist das Azatetralon aber wesentlich unempfindlicher als Tetralon, das dabei häufig nur dunkle Schmieren ergibt. Auch lässt sich die Einwirkungszeit des Butylnitrits auf wenige Minuten reduzieren, während es beim Tetralon mehrerer Stunden bedarf, um maximale Ausbeuten zu erzielen.

Die Bromierung des Azatetralons, die in 25%iger Bromwasserstoffsäure bei erhöhter Temperatur ausgeführt wurde, ergab in guter Ausbeute das Hydrobromid des -Bromketons. Durch vorsichtige Zugabe von Kaliumcarbonat zu seiner wässrigen Lösung kann das freie Bromketon erhalten werden. Dessen Ähnlichkeit mit dem 2-Bromtetralon zeigt sinnfällig die nahe Verwandtschaft beider Ketone. So schmilzt das 2-Bromtetralon bei 39-40°, das 2-Brom-5-azatetralon bei 33-34°; beide reizen äusserst heftig die Haut, wodurch das Arbeiten mit diesen Verbindungen sehr erschwert wird.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist das Verhalten des 2-Brom-3,3-dimethyl-5-azatetralons-(1): es besitzt im Gegensatz zu den beiden eben beschriebenen Bromketonen keinerlei hautreizende Eigenschaften, sondern erinnert eher an Bromkampfer, mit dem es infolge seines quartären C-Atoms eine gewisse Strukturähnlichkeit verbindet. (Auch das zugrundeliegende Keton, das 3,3-Dimethyl-5-azatetralon-(1), weist in seinem deutlich mentholähnlichen Geruch eine gewisse Verwandtschaft zu terpenoiden Stoffen auf). Die Abtrennung des Brom-dimethyl-azatetralons von eventuell nicht bromiertem Keton ist aufgrund der Schwerlöslichkeit

seines Nitrats möglich. Nach zweimaliger Reinigung über dieses Salz schmilzt das Bromketon bei 89-90°.

Ebenso wie Tetralon-(1) bildet auch 5-Azatetralon-(1) kein Addukt mit Natriumbisulfit. Beim Vermischen des Ketons mit der Bisulfitlösung tritt allerdings sofort eine kristalline Fällung auf, die aber kein Natrium enthält und sich durch potentiometrische Titration als Hydrogensulfit des Ketons erwies.

Im ultravioletten Spektralbereich zeigt das 5-Azatetralon drei Absorptionsmaxima, die gegenüber den entsprechenden Maxima des Tetralons nach höheren Frequenzen verschoben sind (193/194 mu, 235 mu und 281/282 mu gegen 196/198 mu, 251 mu und 295 mu). Die gleiche hypsochrome Bandenverschiebung lässt auch die Farbe der 2,4-Dinitrophenylhydrazone erkennen: das Tetralonderivat sieht granatrot, das Azatetralonderivat orangerot aus.

b_2) Versuche zur Darstellung der diastereomeren 2-Amino-5-azatetralole.

Wie im vorhergehenden Abschnitt dargelegt wurde, ist das 5-Azatetralon der analogen stickstoffreien Verbindung in seinen chemischen Eigenschaften sehr ähnlich. Man sollte daher erwarten können, dass die Umwandlung des Ketons in die beiden diastereomeren Aminoalkohole in gleicher Weise wie dort verläuft.

Das bei der Nitrosierung erhaltene 2-Hydroximino-5-azatetralon-(1) stellt eine weisse oder etwas grünliche, in Blättchen kristallisierende leichte Substanz dar, die bei raschem Erhitzen kurz oberhalb 200° schmilzt, nachdem schon von etwa 170° ab eine zunehmende Dunkelfärbung zu beobachten ist, die zwischen 190 und 200° in tiefes Schwarz übergeht. Daneben sublimiert ein Teil der Substanz fort. Die Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Solventien ist sehr gering. Lediglich Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon lösen das Isonitrosoketon in genügendem Masse. Besonders N-Methylpyrrolidon ist zur Umkristallisation geeignet; nach

zweimaliger Wiederholung ist das Produkt reinweiss. Allerdings bleiben beträchtliche Mengen der Substanz in Lösung, können aber durch Wasserzusatz grossenteils ausgefällt werden, während braune und grüne Verunreinigungen in der Mutterlauge gelöst bleiben.

Die katalytische Hydrierung mit einem $Pd/BaSO_4$-Katalysator in Methanol unter Zusatz von wässriger, verdünnter Salzsäure verlief äusserlich ganz ebenso wie die entsprechende Hydrierung des Tetralonderivats. Die ersten zwei Mole Wasserstoff wurden rasch und unter starker Wärmetönung aufgenommen. Dann trat eine erhebliche Abnahme der Absorptionsgeschwindigkeit ein, jedoch liess sich die Aufnahme des letzten Drittels der berechneten Wasserstoffmenge durch Erwärmen der Schüttelbirne erreichen. Die vom Katalysator abzentrifugierte Lösung war mehr oder minder rötlich gefärbt und schied beim Einengen im Vakuum bald rote Flocken ab, die in Wasser recht schwer löslich waren. Es gelang nicht, aus dem Ansatz ein kristallines Dihydrochlorid zu isolieren. Auch mehrfache Wiederholung des Versuchs brachte kein besseres Ergebnis. So wurde denn der sirupöse Eindampfrückstand alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die nach dem Abdunsten der getrockneten Methylenchloridlösung zurückbleibende dunkle Schmiere konnte nicht weiter gereinigt werden. Deshalb wurde sie bis zur sauren Reaktion mit einer gesättigten wässrigen Pikrinsäurelösung versetzt und der amorphe Niederschlag mehrfach mit Wasser ausgekocht. Das Filtrat schied beim Abkühlen schöne blättchenförmige Kristalle ab, die wie das Pikrat des trans-2-Aminotetralols-(1) einen doppelten Schmelzpunkt zeigten: ein Anschmelzen unter Umkristallisation bei 120° und einen zweiten Schmelzpunkt oberhalb 200°, besonders zwischen 215 und 220°. Die Analyse dieses Pikrats ergab angenähert die für das Salz eines Aminoazatetralols berechneten Werte. Die Ausbeute betrug jedoch nur 15-17% und liess sich auch nicht dadurch steigern, dass das Pikrat direkt aus der hydrierten Lösung ausgefällt wurde.

Auch die Isolierung des Aminoketons (in Form seines Dihydrochlorids) durch Abbrechen der Hydrierung nach Aufnahme von 2 Mol H_2 führte zu

keinem Erfolg. Wieder war die Lösung rot gefärbt und schied beim Einengen Flocken ab. Es gelang nicht, eine kristalline Verbindung zu fassen. Immerhin konnte die Anwesenheit des Aminoketons nachgewiesen werden: beim Alkalisieren des sirupösen Eindampfrückstandes mit Natronlauge färbte sich die schwach aminartig riechende Lösung immer dunkler. Durch Umschütteln liess sich die Dunkelfärbung noch beschleunigen. Die gleiche Erscheinung ist beim Freisetzen der Base aus dem Hydrochlorid des 2-Aminotetralons-(1) zu beobachten und tritt auch bei anderen Aminoketonen auf.

Bei den roten amorphen Ausscheidungen, die sich beim Eindampfen der hydrierten Lösung bilden, scheint es sich um ein höhermolekulares Kondensationsprodukt zu handeln. Diese Annahme wird durch die Schwerlöslichkeit in Wasser nahegelegt. Vielleicht ist die Formulierung als indanthrenartiges Pyrazinderivat, wie sie schon einmal verwendet wurde, berechtigt.

Ein wesentlich günstigeres Bild bietet das Ergebnis der acetylierenden Hydrierung des Isonitrosoketons.

Das Acetylderivat des 2-Hydroximino-5-azatetralon-(1) wird durch gelindes Erwärmen mit Acetanhydrid bis zur klaren Lösung erhalten. Überschüssiges Acetanhydrid destilliert man ab und kristallisiert den farblosen bis grünlichen Rückstand aus Äther um. Das Acetoximino-azatetralon ist wie das entsprechende Tetralonderivat lichtempfindlich und zersetzt sich oberhalb 100° unter Grün-, später Schwarzfärbung. Die Hydrierung verläuft wie erwartet sehr rasch bis zur Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff. Zur Vereinfachung kann auch hier auf die Isolierung des acetylierten Isonitrosoketons verzichtet werden; es ist nicht einmal nötig, die Auflösung des Hydroximinoazatetralons im Acetanhydrid abzuwarten, vielmehr kann man die Suspension ohne Bedenken zu dem in Eisessig vorhydrierten Palladiumkatalysator zugeben.

Trotz vieler darauf verwandter Mühe war es nicht möglich, das 2-Acetamino-5-azatetralon-(1) in schmelzpunktreiner Form zu isolieren. Zwar

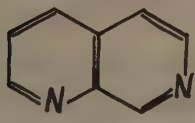
erhält man beim Umkristallisieren des nur langsam erstarrenden Eindampfrückstandes aus Benzol die Substanz in weissen Kristallen, doch schmelzen diese in einem grossen Temperaturintervall zwischen 70 und 90°, die letzten Kristallteile gelegentlich erst gegen 130°. So wurde denn auf eine Reinigung ganz verzichtet und das Rohprodukt direkt in wässrigem Methanol mit Natriumborhydrid reduziert. Die nach einer Stunde mit verdünnter Essigsäure neutralisierte Lösung hinterliess beim Eindampfen eine bräunliche Kristallmasse, die noch viel anorganische Bestandteile (Natriumacetat und Borsäure) enthielt. Die günstigste Isolierungsmethode für den acetylierten Aminoalkohol wurde in der Extraktion des gut getrockneten Pulvers mit Tetrahydrofuran im Soxhlet-Apparat gefunden. Das 2-Acetamino-5-azatetralol-(1) ist in unpolaren Lösungsmitteln sehr schwer löslich und scheidet sich daher zum Teil noch in der Wärme aus dem Tetrahydrofuran aus. Durch starkes Abkühlen lässt sich die Hauptmenge direkt gewinnen, der Rest kann durch Zusatz von Petroläther zunächst als Öl gefällt werden, das nach einiger Zeit kristallisiert. Die Ausbeute über beide Stufen ist recht gut und beträgt mindestens 60, meist sogar 70-75%. Das reine Präparat ist sehr gut wasserlöslich und schmilzt nach zweimaliger Umkristallisation aus Tetrahydrofuran bei 210-212°.

Die Verseifung der Substanz wurde in Anlehnung an die Erfahrungen beim Acetaminotetralol zunächst mit 1 %iger Salzsäure versucht. Das aus diesem Ansatz isolierte Hydrochlorid besass jedoch einen zu geringen Chlorgehalt und enthielt, wie die genauere Untersuchung ergab, noch einen beträchtlichen Teil des unverseiften Acetaminoalkohols. Erst als die Hydrolyse mit 1n Salzsäure ausgeführt wurde, trat die vollständige Abspaltung des Acetylrests ein; das Dihydrochlorid des 2-Amino-5-azatetralols-(1) konnte in einer Ausbeute von 85-90% isoliert werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass trotz der gesteigerten Säurekonzentration keine Hydraminspaltung beobachtet wurde: die Prüfung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin verlief negativ.

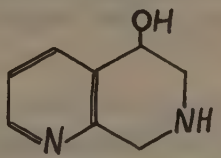
Aus dem Dihydrochlorid wurde durch Alkalisieren und Ausschütteln die freie Base kristallin gewonnen und aus Äthylacetat umkristallisiert. Zum Ausschütteln eignet sich am besten Chloroform; in Methylenchlorid ist die Base etwas weniger gut, in Äther schlecht löslich. Aber auch in dem System Chloroform-Wasser besitzt sie einen ziemlich ungünstigen Verteilungsfaktor, so dass bei der Isolierung 5-10 mal ausgeschüttelt werden muss. Die Ausbeute beträgt 58-60%, auf das eingesetzte Dihydrochlorid bezogen.

Der bei 144-146° schmelzende Aminoalkohol ist in Analogie zu den in der Tetralinreihe gefundenen Verhältnissen als cis-2-Amino-5-azatetralol-(1) anzusehen. Bei dem oben beschriebenen, in geringer Ausbeute erhaltenen Pikrat dürfte es sich um das Salz des isomeren trans-2-Amino-5-azatetralols-(1) handeln.

II. Versuche zur Synthese von 3,5-Diazatetralol-(1) (B).



1,7-Naphthyridin

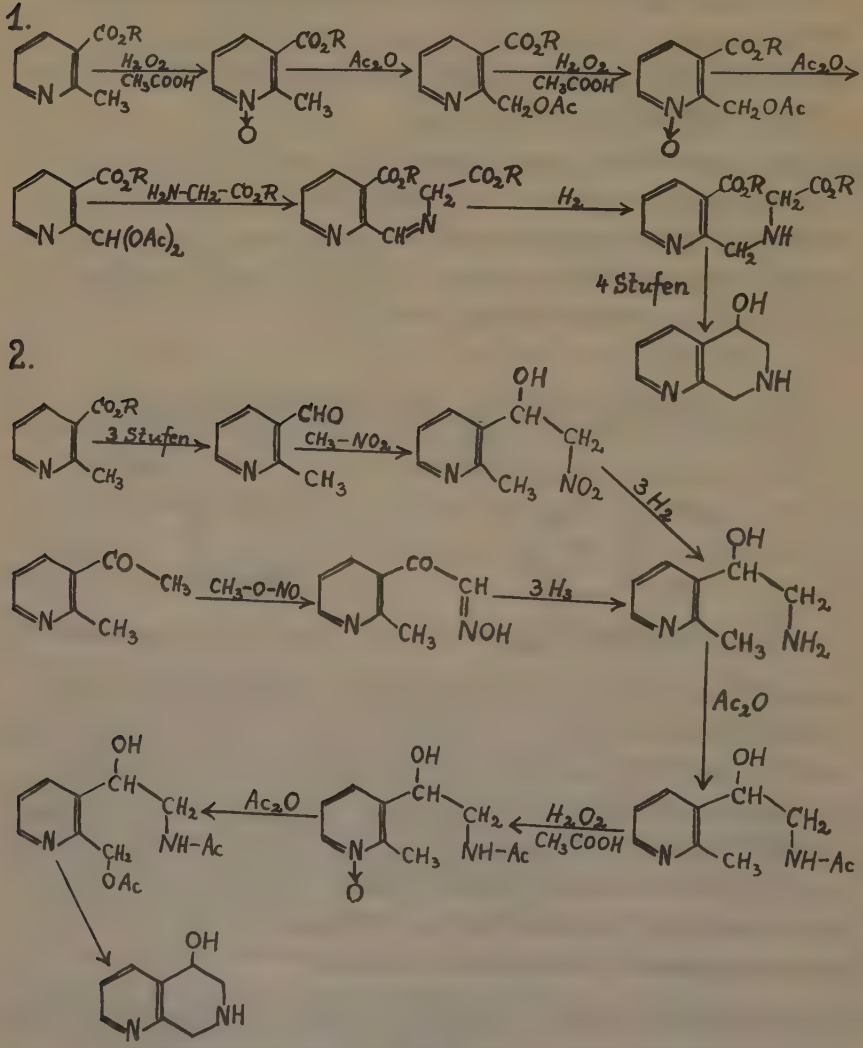


3,5-Diazatetralol

Es sind bisher keine einfachen Derivate des 1,7-Naphthyridins bekanntgeworden. Versuche von K.W. Merz und H. Stolte [32] aus jüngster Zeit, durch Cyclisierung -substituierter Pyridinderivate zu der Stammsubstanz dieser cyclischen Basen zu gelangen, mussten erfolglos bleiben, da es sich in allen Fällen um kationische Angriffe auf die stark positivierte 2-Stellung des Pyridinrings handelte. Gewisse Erfolgsaussichten wären nur vorauszusehen, wenn das den Ring schliessende C-Atom der -ständigen Seitenkette als Carbeniat-Anion vorläge.

Günstiger schien es daher, von Pyridinderivaten auszugehen, die bereits geeignete Substituenten in 2- und 3-Stellung tragen; Ringschlüsse zweier

orthoständiger Seitenketten boten mehr Möglichkeiten als die cyclisierende Alkylierung bzw. Acylierung des monosubstituierten Pyridinkerns. In Aussicht genommen waren vorzugsweise zwei Wege, die durch die beiden formulierten Reaktionsfolgen 1 und 2 gekennzeichnet werden:

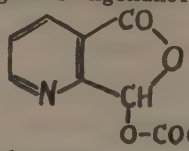


Als Ausgangsstoffe standen 2-Methylnikotinsäureäthylester und 2-Methyl-3-acetylpyridin zur Verfügung, die nach der von F. Bohlmann und D. Rahtz [24] beschriebenen Methode durch Reaktion von Propinal mit den Enaminen des Acetessigesters bzw. des Acetylacetons zugänglich sind.

Der erste Reaktionsweg sah in den Anfangsstufen die Substitution eines Wasserstoffatoms der Methylgruppe im 2-Methylnikotinsäureester durch eine Aminogruppe oder - noch günstiger - gleich durch den Rest des Glykokollesters vor. Am 2-Picolin ist die Aminierung der Methylgruppe nach zwei verschiedenen Methoden vorgenommen worden. F. Lions und K.V. Martin beschreiben die Kondensation von 2-Chlormethylpyridin, das u.a. nach Matsumura [33] aus 2-Picolin-N-oxyd und p-Toluolsulfochlorid zugänglich ist, mit Phthalimid-Kalium zum N-Picolyl-(2)-phthalimid, das anschliessend hydrolysiert wird. Die Ausbeuten bei diesem Verfahren sind allerdings unbefriedigend. [34] Ein älteres, aber bessere Ausbeuten lieferndes Verfahren von L.C. Craig und R.M. Hixon geht vom Pyridin-2-aldehyd aus, dessen Oxim durch nascierenden Wasserstoff reduziert wird. [35]

Sollte also nun die Methode von Craig und Hixon angewandt werden, so war zunächst erforderlich, die Methylgruppe des 2-Methylnikotinsäureesters bis zur Aldehydstufe zu oxydieren. Wegen der grossen Reaktionsfähigkeit 2- und 4-ständiger Methylgruppen im Pyridinring ist es schwierig, die Oxydation so zu führen, dass eine definierte, mittlere Oxydationsstufe entsteht, vielmehr erreicht man in den meisten Fällen nur die Bildung der entsprechenden Carbonsäure. Eine Reaktion, die die stufenweise Oxydation von 2- und 4-Methylpyridinen ermöglicht, ist von V. Boekelheide und W.J. Linn [29] angegeben worden. Durch Einwirkung von Säureanhydriden verschiebt sich dabei die Sauerstoff-Funktion eines N-Oxyds in die Seitenkette, und es entstehen Ester von Pyridyl-(2)- und -(4)-carbinolen. Eine weitergehende Oxydation ist, wie leicht ersichtlich, nicht möglich. Die Wiederholung der Reaktion nach erneuter N-Oxyd-Bildung führt dann zu den entsprechenden Aldehyd-diacylaten.

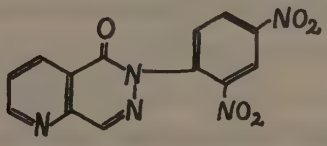
Der Versuch, das N-Oxyd des 2-Methylnikotinsäureesters in Acetanhydrid umzulagern, zeigte, dass die Reaktion mit derselben Leichtigkeit erfolgt wie beim einfachen 2-Picolin-N-oxyd. Das 3-Carbäthoxypicolyl-(2)-acetat wurde in einer Ausbeute von 62% (auf eingesetzten Ester bezogen) als gelbliches, geruchloses Öl erhalten, das bei 115°/0,15 mm siedet. Auch die zweite N-Oxyd-Umlagerung verlief recht glatt, aber nur mit einer Ausbeute von 48%. Das erhaltene 3-Carbäthoxypicolal-(2)-diacetat, ein hochsiedendes, sehr zähflüssiges Öl ergab nach kurzem Erwärmen mit Salzsäure starke Carbonylreaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Beim Zumischen von wenig Alkohol konnte es teilweise zur Kristallisation gebracht werden. Der Schmelzpunkt des aus Alkohol umkristallisierten Produktes lag nach dem Trocknen im Vakuum bei 100°. Die Elementaranalyse dieser kristallisierten Substanz erbrachte allerdings keine guten Werte. Der Grund dafür kann in der Unbeständigkeit von Aldehyd-Diacylaten gesucht werden; möglicherweise handelt es sich bei der Substanz aber auch um das Folgeprodukt einer Umwandlung, die etwa bei der hohen Destillationstemperatur in der Abspaltung von Äthylacetat bestanden haben könnte. Aus dem primär entstandenen 3-Carbäthoxypicolal-(2)-diacetat könnte sich auf diese Weise ein gemischtes Diacylat mit lactonähnlicher Struktur gebildet haben. Mit einer solchen Formulierung stimmen die Analysenwerte wenigstens angenähert überein:



Da bei der partiellen Hydrolyse keine einheitliche Substanz gefasst werden konnte, wurde eine totale Verseifung durch zweistündiges Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure durchgeführt. Beim Stehen der eingeengten Lösung im Vakuumexsikkator über NaOH kristallisierte das Hydrochlorid des 3-Carboxypyridin-2-aldehyds aus, das aus konzentrierter Salzsäure umkristallisiert werden konnte. Es ist in wässriger Lösung weitgehend hydrolytisch gespalten und verliert selbst beim Trocknen

einen Teil seines Chlorwasserstoffs. Da die freie Aldehydsäure in Wasser ziemlich schwer löslich ist, fällt sie aus der Lösung des Hydrochlorids bei nicht zu grosser Verdünnung kristallin aus. Die Fällung kann durch Puffern mit Natriumacetat vervollständigt werden. Nach Umkristallisation aus Wasser schmilzt die Säure bei 203-204° und bildet mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein Derivat vom Schmelzpunkt 252°.

Die inverse Aldehydsäure, 2-Carboxypyridin-3-aldehyd, ist kürzlich von F. Bottari und S. Carboni als Zwischenprodukt bei der Chinolinsäuredarstellung aus 8-Hydroxychinolin isoliert worden[36]. Nach Angabe der Autoren stellt sie eine recht starke Säure mit einem p_K-Wert von 3,7 dar. Mit Phenylhydrazin bildet sie neben dem normalen Hydrazon auch ein cyclisches Derivat, das die Verfasser als 7-Phenyl-pyrido-(2,3-d)-pyridazin-8(7H)-on formulieren. Da die Cyclisierung unter dem Einfluss von Salzsäure beobachtet wurde, ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass es sich bei dem von mir erhaltenen Produkt aus 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 3-Carboxypyridin-2-aldehyd vom Schmelzpunkt 252°, das in salzsaurer Lösung dargestellt wurde, nicht um das einfache Dinitrophenylhydrazon, sondern um 6-(2',4'-Dinitrophenyl)-pyrido-(2,3-d)-pyridazin-5(6H)-on handelt. Auf die Entscheidung durch eine Elementaranalyse wurde wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge verzichtet.



Mit einer alkoholischen Hydroxylaminlösung bildet die Aldehydsäure das Hydroxylammoniumsalz des Oxims, das bei 154-156° schmilzt und gut wasserlöslich ist. Das Oxim selbst konnte aus dem Salz nicht in Freiheit gesetzt werden. Hydrierungsversuche, die mit dem Salz durchgeführt wurden, verliefen nicht zufriedenstellend, da die Wasserstoffaufnahme in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren schwankte.

Beim Vermischen des (öligen) Carbäthoxypicolal-(2)-diacetats mit Glykokollester trat starke Erwärmung ein, was auf die erhoffte Bildung einer Schiffschen Base zu deuten schien (vgl. Formelschema). Auf Isolierungsversuche durch Destillation oder Salzbildung wurde in Anbetracht der bekannten Zersetzlichkeit des Azomethins aus Benzaldehyd und Glykokollester verzichtet. Stattdessen wurde versucht, das mit Alkohol verdünnte Reaktionsgemisch, das einen Überschuss an Glykokollester enthielt (Molverhältnis der Komponenten 5 : 1), direkt katalytisch zu hydrieren. Sowohl mit $Pd/BaSO_4$ als auch bei Verwendung von Raney-Nickel verlief jedoch die Wasserstoffaufnahme selbst beim Erwärmen nur äusserst träge und konnte nicht zuendegeführt werden. Die analoge Hydrierung des Gemisches von Benzaldehyd-Diacetat und Glykokollester in alkoholischer Lösung mit $Pd/BaSO_4$ ergab demgegenüber nach raschem Verlauf Benzylglycinäthylester, der nach Verseifung mit Salzsäure als Benzylglycin-Hydrochlorid identifiziert wurde.

Die orthoständige Carbäthoxygruppe erschwert also die Reduktion der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung ganz erheblich. Wenn auch kaum Zweifel bestehen, dass die Reduktion auf irgendeine Weise zu erreichen ist, wurde in Anbetracht der mässigen Ausbeuten der vorangegangenen Stufen zunächst auf die Weiterarbeit in dieser Richtung verzichtet.

Der zweite ins Auge gefasste Syntheseweg für das bicyclische System bestand darin, den basischen Rest an der -ständigen Seitenkette des Pyridinrings zu bilden, wie es das obenstehende Formelschema zeigt.

Die Darstellung des 1-(2-Methylpyridyl-3)-2-aminoäthanols konnte auf zwei Wegen durchgeführt werden, die bereits von F. Zymalkowski [1] zur Synthese des 1-(Pyridyl-3)-2-aminoäthanols beschritten worden sind. Der erste ging vom 2-Methylpyridin-3-aldehyd aus, der durch basenkatalysierte Addition an Nitromethan in den kristallin erhaltenen Nitroalkohol überführt wurde. Dessen Hydrochlorid ergab bei der katalytischen Hydrierung an einem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator das Monohydrochlorid des Aminoalkohols. Die Reduktion verläuft deutlich in zwei

Stufen: nach glatter Aufnahme von zwei Molen Wasserstoff tritt eine starke Verlangsamung der Absorptionsgeschwindigkeit ein. Doch erreicht man ohne Schwierigkeit durch mässiges Erwärmen, dass das als Zwischenprodukt gebildete Hydroxylamin-Derivat unter Aufnahme des dritten Mols Wasserstoff zur Aminstufe reduziert wird. Im Gegensatz hierzu lässt sich die weiter unten beschriebene Hydrierung des Aminoketons, das dem Hydroxylaminderivat isomer ist, nur in Gegenwart überschüssiger Salzsäure erzwingen.

Der Aminoalkohol konnte aus seinem Hydrochlorid durch Natronlauge in Freiheit gesetzt und durch Perforation mit Chloroform als schnell erstarrendes bräunliches Öl erhalten werden. Nach Umkristallisation aus Äthylacetat bildet er reinweisse Kristalle von schwach basischem Geruch, die bei 111-112° schmelzen.

Die Ausbeute bei diesem Verfahren liegt in der Grössenordnung, die von F. Zymalkowski für die isomeren Homologen angegeben wurden. Schwierigkeiten machte nur die Gewinnung des 2-Methylpyridin-3-aldehyds, der nach A. Dornow und H. Bormann[37] aus dem 2-Methylnikotinsäureäthylester in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von nur 11-13% dargestellt werden konnte. Das Verfahren beruht auf der thermischen Disproportionierung des Benzolsulfonylhydrazids einer Carbonsäure in Gegenwart von Natriumcarbonat zu elementarem Stickstoff, dem Natriumsalz der Benzolsulfinsäure und dem gewünschten Aldehyd (Methode von McFadyen - Stevens). Wegen der leichten Beweglichkeit der Wasserstoffatome in der 2-ständigen Methylgruppe des Aldehyds neigt er zu Selbstkondensationen, wobei A. Dornow ein tricyclisches Produkt mit dem achtgliedrigen Cyclooctatetraenring isolieren konnte.

Für den zweiten Weg zu diesem Aminoalkohol diente das 2-Methyl-3-acetylpyridin als Ausgangssubstanz. Durch Nitrosierung mittels Methylnitrit in einer absolut-alkoholischen Lösung von Natriumäthylat wurde das Isonitroketon in einer Ausbeute von 40-45% als weisse, wasserunlösliche Nadeln erhalten. Bei Verwendung von 3 Äquivalenten Natrium-

äthylat stieg die Ausbeute auf 64%. Eine weitere Steigerung der Natriummenge brachte keine Ausbeuteerhöhung mehr.

Aus der Mutterlauge einiger Ansätze konnte in geringer Menge ein Nebenprodukt isoliert werden, das die gleiche prozentuale Zusammensetzung aufwies wie das Hauptprodukt und zu diesem vielleicht im Verhältnis einer syn-anti-Isomerie steht.

Das Isonitrosoketon liess sich unter Zusatz von 1 Mol Salzsäure nur bis zur Stufe des Aminoketons hydrieren, das in Form seines Monohydrochlorids in einer Ausbeute von 52% gefasst werden konnte. Auch durch Erwärmen war keine weitere Wasserstoffaufnahme zu erzwingen. Bei Zugabe eines Überschusses an Salzsäure erfolgte dagegen beim Erwärmen auch die Aufnahme des dritten Mols Wasserstoff. Danach trat absoluter Stillstand der Hydrierung ein.

Die Extraktion der eingeengten und mit starker Natronlauge alkalisierten Lösung mit Chloroform erbrachte den Aminoalkohol in sehr unreiner Form als dunkelbraune Schmiere, die aber durch mehrfaches Auskochen mit Äthylacetat und Abfiltrieren von dem dunklen, harzigen Rückstand gereinigt werden konnte. Die Ausbeute lag danach bei 45%. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Aminoalkohol ergab keine Depression.

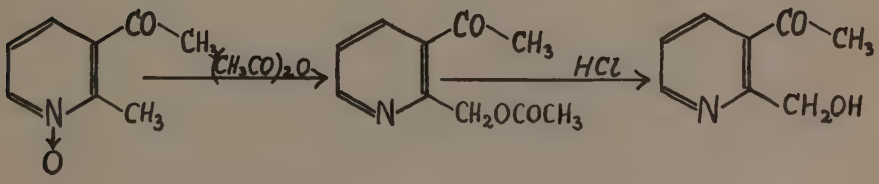
Um zu einem Ringschluss der beabsichtigten Art zu kommen, musste nun versucht werden, die 2-ständige Methylgruppe am Pyridinring bis zur Alkoholstufe zu oxydieren. Unter Verwendung der für derartige stufenweise Oxydationen in der Pyridinreihe so fruchtbaren Reaktion von Boekelheide und Linn schien das Problem nicht besonders schwierig. Zum Schutz der primären Aminogruppe gegen die Einwirkung der zur N-Oxyd-Bildung notwendigen Peressigsäure wurde der Aminoalkohol mit Acetylchlorid oder auch Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Das erhaltene, im Hochvakuum destillierbare, sehr viskose Öl bildete mit alkoholischer Salzsäure ein Hydrochlorid, dessen Chlorgehalt zeigte, dass sowohl die Aminogruppe als auch das alkoholische Hydroxyl unter

Amid- bzw. Esterbildung reagiert hatten.

Die Boekelheide-Umlagerung des aus diesem Diacetylderivat erhaltenen N-Oxyds verlief den äusseren Erscheinungen nach ganz normal; gegen 90° trat allmähliche Dunkelfärbung der Acetanhydridlösung ein, und bei einer Badtemperatur von 98-100° erfolgte unter Siedeerscheinungen eine Reaktion. Bei der Aufarbeitung konnte jedoch keine basische Substanz isoliert werden, die der erwarteten Verbindung entsprochen hätte. Ob dieser Misserfolg auf methodische Fehler zurückzuführen ist oder auf einer der normalen N-Oxyd-Bildung überlagerten oxydativen Zerstörung der Substanz durch die Peressigsäure beruht, bleibt unentschieden.

Es wurde nun versucht, durch Umkehrung der Reihenfolge ans Ziel zu gelangen, d.h. die Oxydation der Methylgrupee vor der Ausbildung der Aminoalkohol-Gruppierung vorzunehmen.

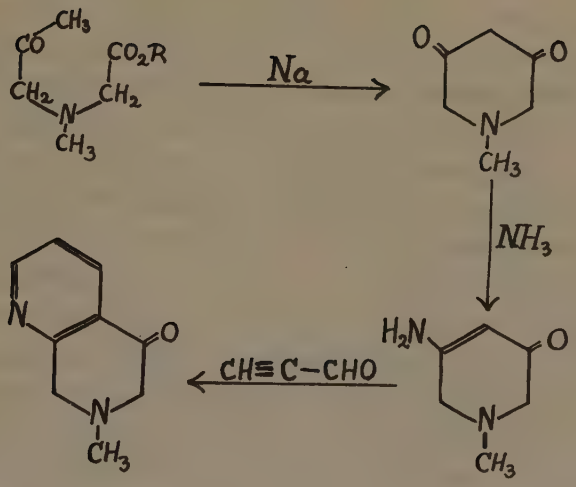
Die Boekelheide-Reaktion des 2-Methyl-3-acetylpyridin-N-oxyds ergab in einer Ausbeute von 45-53% das 3-Acetylpicolyl-(2)-acetat als schwachgelbes Öl vom Siedepunkt 110°/0,2 mm, das im Kühlschrank erstarrte, bei Zimmertemperatur aber allmählich wieder schmolz. Durch Verseifung mit Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure gelangt man zum Hydrochlorid bzw. Hydrobromid des 3-Acetylpyridyl-(2)-carbinols. Die Base lässt sich daraus mit Kaliumcarbonat in Freiheit setzen und mit Chloroform aufnehmen. Sie geht bei der Destillation bei 103°/0,28 mm über und erstarrt in kurzer Zeit zu weissen Kristallen, die bei 73-74° schmelzen.



Die Nitrosierung sowohl dieses Ketoalkohols als auch seines zunächst erhaltenen Acetylderivats mit Isoamylnitrit führte jedoch zu keinem Ergebnis. Im letzteren Fall trat lediglich Verseifung ein, wie aus dem Chlorgehalt des isolierten Hydrochlorids geschlossen werden konnte.

Nachdem keine der beiden vorgesehenen Methoden zum Erfolg geführt hatte, blieb noch die Hoffnung, auf eine der Azatetralon-Synthese analoge Art doch noch zu Derivaten des partiell hydrierten 1,7-Naphthyridins zu gelangen. Das hierzu als Ausgangsstoff benötigte 3,5-Dioxopiperidin, das bisher noch nicht beschrieben worden ist, hätte allerdings die Möglichkeit einer Konkurrenzreaktion in der Addition von Propinal an die freie NH-Gruppe geboten. Derartige Additionen von Propinal an primäre und sekundäre Amine sind von F. Wille und L. Saffer beschrieben worden[38]. Zweckmässigerweise war also ein N-substituiertes 3,5-Dioxopiperidin zu verwenden.

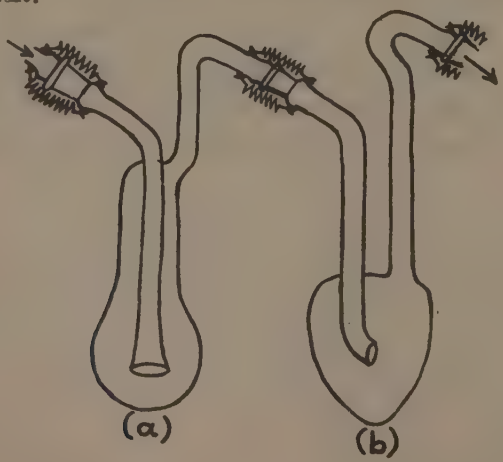
Das N-Methylderivat des Diketons wurde 1937 von C. Gustafsson[39] durch Cyclisierung von N-Acetonylsarkosinäthylester mit Natrium dargestellt, aber nicht in freier Form isoliert. Die Nacharbeitung der Vorschrift von Gustafsson ergab das Natriumsalz des Diketons als bräunlich-gelbe, sehr zerfliessliche Substanz. Durch Zugabe der äquivalenten Menge Salzsäure wurde das Diketon daraus in Freiheit gesetzt und durch die intensive Eisenchlorid-Reaktion nachgewiesen. Es erwies sich aber als so ausserordentlich stark wasserlöslich, dass selbst nach 5-stündiger Perforation mit Chloroform nur geringe Bruchteile in die organische Phase übergetreten waren. Obwohl angenommen werden kann, dass sich homologe Diketone mit längerer lipophiler Seitenkette leichter isolieren lassen, wurden weitere Versuche in dieser Richtung nicht unternommen.


CH3
CO
CO2R
CH2
CH2
N
CH3
Na
O
O
N
CH3
NH3
H2N
O
N
CH3
CH≡C–CHO
N
O
N
CH3

Versuchsteil.

1. Zur Darstellung, Aufbewahrung und Handhabung von Propinal.

Dieser sehr empfindliche und reaktionsfähige Aldehyd wurde nach der Methode von F. Wille und L. Saffer[38] durch Chromsäure-Oxydation des von der BASF grosstechnisch erzeugten Propargylalkohols dargestellt. Die in der Originalvorschrift geforderte, schwierig zu verwirklichende Zerstäubung der einfallenden Tropfen des Oxydationsmittels kann unterbleiben, wenn stattdessen kräftig gerührt wird. Die wichtigste Vorbedingung für befriedigende Ausbeuten ist die einwandfreie Funktion der Kühlfallen. Mit dem durch einen Luftstrom mitgeführten Aldehyd wird auch eine beträchtliche Menge Wasserdampf aus der Reaktionsmischung mitgerissen, der in den Kühlfallen zuerst abgeschieden wird und leicht die erste Falle verstopft. Man dimensioniert diese daher zweckmässig besonders weitlumig. Bewährt hat sich bei uns ein System von insgesamt 5 Fallen, die untereinander und mit dem Reaktionsgefäss durch Normalschliffe verbunden sind. Nach dem Wasserabscheider (a) folgen drei in einem Dreieck angeordnete Kühlfallen (b), die zusammen in einem grossen Dewargefäss Platz finden. Eine fünfte Falle kondensiert die noch vorhandenen Aldehydreste. Gekühlt wird mit Trockeneis-Aceton, die letzte Kühlfalle bei günstigen Verhältnissen mit flüssiger Luft.



Als Reaktionsgefäss eignet sich ein Vierhalskolben von 2 l Inhalt, in dem man in einem Ansatz 120 GrammPropargylalkohol oxydieren kann. In die Reaktionsmischung taucht ein nicht verjüngtes Glasrohr von etwa 6 mm Durchmesser ein, durch das ein kräftiger Luftstrom durch die Lösung gesaugt wird. Während des etwa 6 Stunden dauernden Zutropfens der Chromsäurelösung zu dem durch eine Eis-Kochsalz-Mischung stark abgekühlten Alkohol-Wasser-Schwefelsäure-Gemisch wird die Leistung der Wasserstrahlpumpe, die am Ausgang der letzten Kühlfalle angeschlossen ist, soweit gedrosselt, dass ein Unterdruck von 40-60 Torr gegen die Aussenatmosphäre herrscht. Danach wird der Unterdruck auf 100 Torr verstärkt, während gleichzeitig durch Entfernung der Eis-Kochsalz-Mischung und Unterstellen einer Pilz-Heizhaube die Temperatur im Innern der Reaktionsmischung bis auf 25-30° gebracht wird. Eine Stunde nach der Verstärkung des Vakuums werden die Fallen geöffnet und der Aldehyd entleert. In der ersten Falle, in der sich neben dem Aldehyd noch viel Wasser befindet, ist das Auftauen zu beobachten: wenn der Inhalt sich verflüssigt hat, wird er sogleich in einen Scheidetrichter überführt und die beiden Phasen getrennt. Bei höherer Temperatur ist Propinal mit Wasser unbegrenzt mischbar.

Aus der abgetrennten wässrigen Phase wird durch Destillation eine geringe Menge Aldehyd gewonnen, der mit der Hauptmenge vereinigt einer erneuten Destillation unterworfen wird.

Mit dieser Anordnung wurden in vielen Ansätzen gleichbleibende Ausbeuten von 41-42% erzielt. Es empfiehlt sich, um das Trockeneis besser auszunutzen, gleich mehrere Ansätze hintereinander zu verarbeiten. So konnten an drei aufeinander folgenden Tagen 360 g Propargylalkohol oxydiert werden und ergaben bei der Destillation des gesammelten rohen Aldehyds (unter Zusatz von Hydrochinon, s.u.) 143 g reines Propinal.

Der Versuch, entsprechend der Originalvorschrift die letzten Aldehydreste aus der Reaktionsmischung durch Anlegen des vollen Vakuums der Wasserstrahlpumpe zu gewinnen, erbrachte nur ein aldehydhaltiges Wasser,

das die Kühlfallen leicht verstopft und die Ausbeute nicht wesentlich erhöht.

Propinal lässt sich durch Zusatz einer geringen Menge Hydrochinon gut stabilisieren. Wird der Aldehyd zusätzlich im Gefrierfach eines normalen Kühlschranks aufbewahrt, so hält er sich monatelang, ohne stärkere Zersetzungserscheinungen als eine schwache bräunliche Verfärbung zu zeigen. So konnte eine grössere Menge des Aldehyds, dem zur Stabilisierung 0,5% Hydrochinon zugesetzt waren, noch nach 10 Monaten ohne nochmalige Destillation zur Darstellung von 5-Azatetralon-(1) verwendet werden. (Der geringe Gehalt an Hydrochinon stört bei den in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionen nicht).

Die Handhabung dieses dem Geruch und den schleimhautreizenden Wirkungen nach nicht von Acrolein zu unterscheidenden Aldehyds bietet bei Verwendung einer gutsitzenden Gasmaske keine Schwierigkeiten. Das Abwägen erfolgt mit Hilfe einer Kolbenpipette (sog. Fortunapipette) besonders bequem.

2. 1-Aminocyclohexen-(1)-on-(3).

Dihydroresorcin wird in der 8- bis 10-fachen Menge Benzol gelöst und ein rascher Strom Ammoniak aus der Bombe eingeleitet. Es fällt sofort ein gelber bis orangefarbener, halbfester oder öliger Niederschlag aus, während gebildetes Wasser gleichzeitig mit einem Teil des Benzols abdestilliert. (Auf eventuelles Verstopfen des Einleitungsrohrs achten!) Verwendet man für die Reaktion einen Wasserabscheider, so lässt sich der Verlauf der Enaminbildung gut kontrollieren; wenn etwa 90% der theoretisch zu erwartenden Wassermenge abgeschieden sind, wird das Einleiten unterbrochen und das Gemisch abgekühlt. Das Benzol wird von dem festen Kuchen abgegossen, dieser zerkleinert und auf Ton getrocknet. Die Rohausbeute ist fast quantitativ.

Das gelbe Produkt wird nun mehrfach aus Aceton, das einige Prozente Wasser enthält, umkristalliesiert, eventuell unter Zusatz von etwas Kohle. Die Reinigung ist umso leichter, je niedriger die Reaktionstemperatur gehalten wurde. Sowohl beim Lösen des Dihydroresorcins als auch während des Ammoniak-Einleitens sollte die Badtemperatur möglichst 100° nicht überschreiten.

Nach dem Umkristallisieren wird gut getrocknet, zuletzt bei erhöhter Temperatur im Vakuum. Der Schmelzpunkt liegt danach meist bei 122-126°. Sehr reine Präparate schmelzen bei 128-131°. Die Ausbeute beträgt nach dreimaliger Umkristallisation etwa 50%.

Ob die Reinigung durch Umkristallisation im Einzelfall erforderlich ist, richtet sich nach dem Wert des Reaktionspartners. Verschiedentlich wurde die Kondensation mit Propinal z.B. mit dem getrockneten Rohprodukt ausgeführt; die Ausbeuten lagen hierbei um 20-30% niedriger als bei Verwendung des umkristallisierten Präparats, was jedoch wegen des beträchtlichen Arbeitsaufwandes zur Propinaldarstellung wirtschaftlich ungünstiger erscheint als die Ausbeute-Minderung durch Umkristallisation des Enamins.

3. 5-Azatetralon-(1).

11,1 g (o,1 Mol) 1-Aminocyclohexen-(1)-on-(3) werden in 50 ccm Dimethylformamid gelöst und hierzu unter Rühren 5,4 g (o,1 Mol) Propinal getropft. Der Tropftrichter wird mit einigen Kubikzentimetern Dimethylformamid nachgespült. Das Zutropfen des Aldehyds kann ohne Ausbeuteverschlechterung so rasch erfolgen, dass dafür nur 2 bis 3 Minuten erforderlich sind. In kurzer Zeit beginnt die Reaktion unter starker Wärmetönung und Verfärbung nach Dunkelbraun. Wenn die exotherme Reaktion beendet ist, wird die Mischung allmählich auf 100° erwärmt und 1/2 Stunde bei dieser Temperatur

gehalten. Anschliessend destilliert man im Wasserstrahlvakuum den grössten Teil des Lösungsmittels ab, wechselt die Vorlage und steigert dann die Badtemperatur rasch auf etwa 150-160°, um ein eventuelles Auskristallisieren des primären Addukts und das Verstopfen der Siedekapillare zu verhindern. Neben Wasser und restlichem Dimethylformamid geht das Azatetralon als anfangs fast farbloses, später immer dunkler gelb gefärbtes Öl über. Die Badtemperatur wird gegen Ende der Destillation bis 200° erhöht, um die letzten Reste aus dem zurückbleibenden schwarzen Teer überzutreiben.

Das Rohprodukt enthält neben etwas Dimethylformamid und Wasser noch flüchtige Zersetzungsprodukte des Destillationsrückstands. Zur Reinigung wird in Salzsäure aufgenommen und mehrmals ausgeäthert, dann vorsichtig mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert und das sich abscheidende Öl abgetrennt. Das noch in der wässrigen Phase verbliebene Azatetralon wird durch mehrfaches Ausschütteln mit Äther, am besten unter gleichzeitigem Aussalzen mit konzentrierter Natrium- oder Kaliumcarbonatlösung gewonnen. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Öl im Vakuum fraktioniert. Nach einem kleinen Vorlauf von Dimethylformamid geht das Azatetralon bei 131-132°/12 mm (Kp_6 116-117°) als fast farbloses, in dicker Schicht gelbliches Öl über. Es hat einen eigenartigen, sehr charakteristischen Geruch, der jedoch recht schwach ist und keine Ähnlichkeit mit dem starken, durchdringenden Geruch des Tetralons besitzt. Die Ausbeute beträgt 57% d. Th.

n_D^{20} 1,5643

Salze und funktionelle Derivate:

1) Hydrochlorid (aus Alkohol-Äther) F. 185-187° unter starker Sublimation (mikro).

$C_{ber.}$ 58,87%; $H_{ber.}$ 5,49%; $N_{ber.}$ 7,63%; $Cl_{ber.}$ 19,31%.

$C_{gef.}$ 58,68%; $H_{gef.}$ 5,52%; $N_{gef.}$ 7,63%; $Cl_{gef.}$ 19,35%.

2) Pikrat (aus Wasser) F. 178-179° nach vorherigem Sintern (mikro).

3) Hydrazon (aus Tetrachlormethan) F. 90-92°.

4) Ketazin (aus Alkohol-Wasser) F. 185-187°. Das Azin entsteht durch längeres Erhitzen des Hydrazons auf 150-200°.

5) Oxim (aus alkoholhaltigem Wasser) F. 240° (mikro); es muss ziemlich rasch erhitzt werden, da die Substanz schon weit unterhalb des Schmelzpunktes fortsublimiert.

6) 2,4-Dinitrophenylhydrazon (aus Dioxan) F. 268-271° unter Zersetzung (mikro).

4. 5,5-Dimethyl-1-aminocyclohexen-(1)-on-(3).

Die Darstellung erfolgt analog derjenigen des 1-Aminocyclohexen-(1)-ons-(3). F. 162-164° (Lit. 163,4 - 164°)

5. 3,3-Dimethyl-5-azatetralon-(1).

Die Darstellung erfolgt analog derjenigen des 5-Azatetralons-(1). Kp_{16} 145°, Kp_{6} 120-121°. Ausbeute 61% d.Th.
Der Geruch des Ketons, besonders kurz nach der Destillation, ist deutlich mentholartig. Bei längerem Stehen oder nach Animpfen kristallisiert die Base durch und schmilzt dann bei 37-38°.

Hydrochlorid: Das Salz sublimiert schon unter 200° sehr lebhaft fort; nur bei raschem Erhitzen ist zwischen 210 und 225° (mikro) ein Schmelzen zu beobachten.

$C_{11}H_{13}NO,HCl$ $C_{ber.}$ 62,41%; $H_{ber.}$ 6,67%; $N_{ber.}$ 6,62%; $Cl_{ber.}$ 16,75%.
$C_{gef.}$ 62,94%; $H_{gef.}$ 6,59%; $N_{gef.}$ 6,52%; $Cl_{gef.}$ 16,72%.

7. 2-Hydroximino-5-azatetralon-(1).

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,6 g Kalium in 11 ccm absolutem Alkohol und 60 ccm trockenem Äther wird langsam und unter Umschütteln eine ebenfalls eisgekühlte Mischung von 6 g 5-Azatetralon-(1), 4,2 g n-Butylnitrit[15] und 40 ccm trockenem Äther gegeben. Es scheidet sich sofort ein schokoladenbrauner, etwas violettstichiger Niederschlag ab, der aus dem Kaliumsalz des Isonitrosoketons besteht. Nach einstündigem Stehenlassen in der Kälte wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das Kaliumsalz wird in wenig Wasser gelöst und vorsichtig mit etwa 1normaler Salzsäure bis zu neutraler Reaktion versetzt. Das Isonitrosoketon scheidet sich als grünlichweisser Niederschlag ab und wird nach kurzem Stehen im Kühlschrank abgesaugt. Die Ausbeute an rohem Hydroximino-azatetralon beträgt 50%. Bei einmaliger Umkristallisation aus N-Methylpyrrolidon-Wasser werden hiervon 80% als nur noch leicht grünliches und genügend reines Präparat wiedergewonnen, so dass sich die Ausbeute an für die Hydrierung geeignetem Isonitrosoketon auf 40% d. Th. beläuft.

Zersetzung unter Schwarzfärbung und schliesslichem Aufschäumen vorwiegend zwischen 190 und 210° (bei nicht zu langsamem Erhitzen).

Die Nitrosierung kann auch mit Methylnitrit und Natriumäthylat in absolutem Alkohol durchgeführt werden, doch wird dabei meist ein weniger reines Produkt gewonnen.

$C_9H_8N_2O_2$ $C_{ber.}$ 61,36%; $H_{ber.}$ 4,58%; $N_{ber.}$ 15,90%.
$C_{gef.}$ 61,00%; $H_{gef.}$ 4,70%; $N_{gef.}$ 15,72%.

8. 2-Acetamino-5-azatetralol-(1).

3,7 g 2-Hydroximino-5-azatetralon-(1) werden in 37 g Acetanhydrid suspendiert und in die Schüttelbirne zu 1,85g $Pd/BaSO_4$ (5%) gegeben, der zuvor in etwa 5 ccm Eisessig mit Wasserstoff gesättigt worden

war. Nach dem Nachspülen mit 20 ccm Eisessig wird bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff geschüttelt (etwa 15 Minuten). Der Katalysator wird nun abzentrifugiert und die gelbliche Lösung im Vakuum bis zu einem zähen Sirup eingedampft. Diesen löst man mit Methylenchlorid aus dem Kolben, überführt die Lösung in eine Porzellanschale und stellt diese an einen warmen Ort, bis der Geruch nach Acetanhydrid und Essigsäure fast völlig verschwunden ist, was gewöhnlich nach 2-3 Tagen der Fall ist. Durch gelegentliches Übergiessen der allmählich durchkristallisierenden Masse mit Methanol lässt sich der Vorgang noch beschleunigen.

Das gewöhnlich hellbraune Rohprodukt wird nun in 50-100 ccm Methylalkohol gelöst und unter Eiswasserkühlung mit einer Lösung von 0,8g $NaBH_4$ in 20 ccm Wasser versetzt. Sollte dabei eine heftige Wasserstoffentwicklung einsetzen, so muss die Methanollösung mit einigen Tropfen Natronlauge schwach alkalisiert werden, da Natriumborhydrid gegen Protonen sehr empfindlich ist und zu Natriumborat und elementarem Wasserstoff zersetzt wird.

Nach einstündigem Stehen der Lösung in der Kälte wird ohne Rücksicht auf etwa abgeschiedene geringe Verunreinigungen mit verdünnter Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Den festen, hellbraunen Rückstand füllt man nach gutem Trocknen in die Hülse eines Soxhlet und extrahiert mehrere Stunden lang mit Tetrahydrofuran. Aus dem Tetrahydrofuran scheidet sich schon in der Wärme ein Teil des Acetaminoalkohols ab, ein weiterer Teil kann durch starkes Abkühlen, der Rest durch Zugabe von Petroläther gewonnen werden. In der Extraktionshülse verbleibt eine graue, amorphe Masse, die Natriumacetat und Borsäure enthält.

Das Acetaminoazatetralol ist nach dem Absaugen und Trocknen zwar meist noch etwas bräunlich gefärbt, aber nahezu analysenrein. Es wiegt 3,25g, was einer Ausbeute von 75% über beide Stufen entspricht.

Das zweimal aus Tetrahydrofuran umkristallisierte Präparat schmilzt bei 207-208° (mikro: 210-212°). Es ist in Wasser, Alkohol und anderen polaren Lösungsmitteln leicht, in Benzol, Äther und Petroläther schwer oder gar nicht löslich.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ $C_{ber.}$ 64,06%; $H_{ber.}$ 6,84%; $N_{ber.}$ 13,58%.
$C_{gef.}$ 64,17%; $H_{gef.}$ 6,78%; $N_{gef.}$ 13,38%.
64,23%; 6,80%; 13,34%.

9. cis-2-Amino-5-azatetralol-(1).

1,6g 2-Acetamino-5-azatetralol-(1) werden in einem Acetylierungskölbchen mit 80g 1n HCl (3,7%) übergossen und 12 Stunden lang auf 120° erhitzt. Das Lösungsmittel wird danach im Vakuum abdestilliert und der zurückbleibende kristalline Rest aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Man erhält 1,55g = 84,3% d.Th. eines weissen Dihydrochlorids, das bei 276-277° schmilzt.

Die Base wird daraus durch Zugabe von starker Natronlauge zu seiner wässrigen Lösung und 5- bis 10-maliges Ausschütteln mit Chloroform isoliert. Aus 1,5g des Salzes wurden 0,6g Aminoalkohol erhalten, was einer Ausbeute von 57,7% entspricht. Auf Acetaminoazatetralol bezogen, beträgt die Ausbeute 48,6%.

cis-2-Amino-5-azatetralol-(1) ist eine recht stabile Substanz, die sich sehr gut aus Äthylacetat umkristallisieren lässt und danach einen Schmelzpunkt von 144-146° aufweist.

$C_9H_{12}N_2O$ $C_{ber.}$ 65,83 %; $H_{ber.}$ 7,37 %; $N_{ber.}$ 17,06 %.
$C_{gef.}$ 65,88 %; $H_{gef.}$ 7,48 %; $N_{gef.}$ 17,28 %.
65,82 %; 7,40 %; 17,13 %.

10. 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin.

(Vorschrift nach einer privaten Mitteilung von Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Oelschläger)

2,95g 5-Azatetralon-(1), 20 ccm Triäthylenglykol, 2 ccm Hydrazinhydrat (ca. 100%) und 2,7g KOH werden im Ölbad eine Stunde auf 80-90°, dann eine Stunde bis 150° und eine weitere Stunde bis 180° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 40 ccm Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Ätherphase wird über K_2CO_3 getrocknet und ergibt bei der Destillation 2,55g = 95% d.Th. an Bz-Tetrahydrochinolin als farblose, stark nach Chinolin riechende Flüssigkeit. Kp_8 85-86°.
Pikrat (aus Wasser) F. 160-161° (Lit.[20] 160-161°).

11. 2-Aminotetralon-(1)-Hydrochlorid.

a) 2-Hydroximinotetralon wird in methanolischer Lösung mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur bis zur Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators wird sofort mit einem Überschuss wässriger Salzsäure versetzt und im Vakuum eingedampft. Den Eindampfrückstand kristallisiert man aus Alkohol-Äther um. Schmelzpunkt nach 2-maliger Wiederholung 197-199° (Zers.).

b) Die Hydrierung von 2-Hydroximinotetralon-(1) mit $Pd/BaSO_4$ in Methanol unter Zusatz der äquivalenten Menge Salzsäure ergibt, wenn die Reduktion nach Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff abgebrochen wird, ein zwischen 180 und 190° unscharf unter Zersetzung schmelzendes Präparat.

c) 2-Acetaminotetralon-(1) wird 12 Stunden mit 1n HCl auf 100 bis 120° erhitzt. Aus der abgekühlten Lösung werden durch Ausschütteln

mit Äther nichtbasische Substanzen entfernt (starke Carbonylreaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin), dann dampft man die wässrige Phase ein und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol unter Ätherzusatz um. F. 190 - 198°.

12. trans-2-Aminotetralol-(1).

a) Eine wässrige Lösung von 2-Aminotetralon-(1)-Hydrochlorid wird langsam unter Kühlung mit Eiswasser in eine mit Natronlauge versetzte, wässrig-methanolische Lösung der 10-fachen stöchiometrischen Menge $NaBH_4$ gegossen. Die Mischung wird dann mit Salzsäure angesäuert und eingedampft. Den Rückstand digeriert man mehrmals mit Alkohol und fällt das Hydrochlorid des Aminoalkohols aus den vereinigten alkoholischen Extrakten mit Äther aus. Das Salz wird in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther oder besser Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung lässt das trans-2-Aminotetralol-(1) als kristalline Masse zurück, die nach Umkristallisation aus Äthylacetat bei 89-90° schmilzt.

b) 2-Hydroximinotetralon-(1) wird in der 20-fachen Menge Methanol gelöst und zu einem unter Methanol mit Wasserstoff gesättigten $Pd/BaSO_4$-Katalysator in die Schüttelbirne gegeben. Ausserdem fügt man 2 Äquivalente HCl in Form einer wässrigen 2n Salzsäure hinzu und hydriert nun bis zur Aufnahme von 3 Molen Wasserstoff, zum Schluss unter Erwärmen mit einer untergestellten Sparflamme. Die hydrierte Lösung wird dann eingedampft und der Rückstand aus Alkohol unter Zugabe von Äther umkristallisiert. Die Isolierung der Base aus dem Salz geschieht ebenso, wie es oben beschrieben wurde. Der Schmelzpunkt des freien Aminoalkohols liegt auch hier nach Umkristallisation aus Äthylacetat bei 89-90°.

Pikrat: F. 201-202° (mikro), vorher gegen 100° Umkristallisation unter Anschmelzen. (makro: F. 194°)

Die Ausbeuten bei der Methode a) liegen normalerweise in der Grössenordnung 50%. Die Methode b) ergibt gelegentlich mit 70-75% recht gute Resultate, doch können ohne ersichtlichen Grund auch Misserfolge mit Ausbeuten unter 20% (als Pikrat isoliert) auftreten. Nach einer Durchsicht der Versuchsprotokolle scheinen kleine Ansätze, die rasch zuende hydriert werden, ohne dass es langzeitiger Erwärmung bedarf, bessere Ausbeuten zu ergeben. Systematische Versuche sind nicht durchgeführt worden, da es sich hier um Modellsynthesen handelte, dürften aber ein beträchtliches theoretisches wie auch praktisches Interesse beanspruchen.

Das trans-2-Aminotetralol-(1) bildet, frisch dargestellt, weisse, geruchlose Kristalle, die bitter und ein wenig brennend schmecken. Schon nach wenigen Tagen färben sie sich grau und schmelzen wesentlich tiefer.

$C_{10}H_{13}NO$ $C_{ber.}$ 73,59%; $H_{ber.}$ 8,03%; $N_{ber.}$ 8,58%.

$C_{gef.}$ 73,26%; 73,36%; $H_{gef.}$ 7,89%; 7,85%; $N_{gef.}$ 8,32%. 8,10%.

13. 2-Acetaminotetralon-(1).

8,8 g 2-Hydroximinotetralon-(1) wird in einer Mischung von je 40 ccm Acetanhydrid und Eisessig gelöst und in das Hydriergefäss gegeben, in dem 1,5g $Pd/BaSO_4$ (5% Pd) in 20 ccm Eisessig suspendiert sind. Es erfolgt unter starker Wärmetönung sehr rasche Wasserstoffaufnahme (120 ccm/min.), so dass bei grösseren Ansätzen gekühlt werden muss. Nach Aufnahme von 2 Mol H_2 kommt die Hydrierung fast zum Stehen. Der Katalysator wird abzentrifugiert und die Lösung im Vakuum eingedampft, bis sie die Konsistenz eines dünnen Sirups hat. Man fügt nun 50 ccm Äther zu, worauf spontan die Kristallisation einsetzt. Nach starker Abkühlung wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 8,1 g = 79,5%.

Die zuletzt auskristallisierenden Anteile enthalten eine geringe Menge 2-Acetaminotetralol-(1).

F. 125 - 125,5° (aus Wasser).

$C_{12}H_{13}NO_2$ $C_{ber.}$ 70,92 %; $H_{ber.}$ 6,45 %; $N_{ber.}$ 6,89 %.
$C_{gef.}$ 70,77 %; $H_{gef.}$ 6,29 %; $N_{gef.}$ 6,82 %.

14. 2-Acetaminotetralol-(1).

7,8g 2-Acetaminotetralon-(1) werden in 35 ccm Methanol gelöst und in kleinen Anteilen unter Kühlung mit 0,75g $NaBH_4$, gelöst in 10 ccm Wasser, versetzt. Nach 10-15 Minuten beginnt die Ausscheidung des acetylierten Aminoalkohols, und in kurzer Zeit ist der ganze Kolbeninhalt durchkristallisiert. Nach einer Stunde wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 5,9g Acetaminotetralol, entsprechend 75% d.Th.

Aus der Mutterlauge lässt sich durch Neutralisieren mit Essigsäure, Eindampfen im Vakuum und Digerieren mit Tetrahydrofuran eine weitere Fraktion gewinnen, die mit dem Ausgangsstoff verunreinigt ist. Aufgrund der leichteren Löslichkeit in Benzol lässt sich dieser unschwer entfernen. Die Gesamtausbeute am 2-Acetaminotetralol-(1) erhöht sich damit um 0,3g auf 79%.

Das Präparat lässt sich aus Benzol oder Tetrahydrofuran umkristallisieren und schmilzt bei 175-176° (mikro). Es bildet leichte, faserige, verfilzte Nadeln, die in Wasser, aber auch in vielen organischen Solventien schlechte Löslichkeit zeigt.

Man kann die Darstellung auch in der Art durchführen, wie sie beim 2-Acetamino-5-azatetralol-(1) (vgl. Nr. 8) beschrieben ist, d.h. ohne das Acetaminoketon zu isolieren. Die Ausbeute erhöht sich dadurch zwar auf 75-80% über beide Stufen, doch macht die Reinigung grössere Schwierigkeiten.

Es soll an dieser Stelle noch die grosse Ähnlichkeit erwähnt werden, die die Infrarotspektren von Acetaminotetralol und Acetaminoazatetralol aufweisen. Die strukturelle Gleichheit wird dadurch besonders eindringlich unterstrichen.

$C_{12}H_{15}NO_2$ $C_{ber.}$ 70,22 %; $H_{ber.}$ 7,37 %; $N_{ber.}$ 6,83 %.
$C_{gef.}$ 70,28 %; $H_{gef.}$ 7,50 %; $N_{gef.}$ 6,72 %.

15. cis-2-Aminotetralol-(1).

2,38g 2-Acetaminotetralol-(1) werden mit 120g 1%iger Salzsäure 12 Stunden lang im Ölbad auf 120° erhitzt, die abgekühlte Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt, um nichtbasische Stoffe zu entfernen, und anschliessend im Vakuum zur Trockne gebracht. Der kristalline Rückstand wird aus Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Man erhält so 1,9g = 82% cis-2-Aminotetralol-(1)-Hydrochlorid.

Aus der alkalisierten Lösung des Hydrochlorids wird die freie Base mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und bleibt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels als farbloses oder meist etwas dunkelgefärbtes Öl zurück, das bald wachsartig erstarrt. Es riecht gewöhnlich leicht naphthylaminartig, wovon es durch einmalige Umkristallisation aus Äthylacetat-Petroläther befreit wird. Der Aminoalkohol wird dadurch auch in gut kristalliner Form erhalten und wiegt nach dem Trocknen im Vakuum 1,1g, was einer Ausbeute von 70% entspricht. Der Schmelzpunkt liegt allerdings noch 5-7° zu niedrig, wodurch 2-3 weitere Umkristallisationen, am besten ohne Zugabe von Petroläther, erforderlich werden. Die Ausbeute vermindert sich dabei auf 40-60%.

Der Schmelzpunkt des reinen cis-Isomeren liegt bei 102-103°.

$C_{10}H_{13}NO$ $C_{ber.}$ 73,59 %; $H_{ber.}$ 8,03 %; $N_{ber.}$ 8,58 %.
$C_{gef.}$ 73,72 %; $H_{gef.}$ 7,86 %; $N_{gef.}$ 8,39 %.

Pikrat: F. 180-181° (mikro: 185°).

16. 3-Carbäthoxypicolyl-(2)-acetat.

10,4g 2-Methylnikotinsäureäethylester werden in 30 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 5 ccm 30 %igem Wasserstoffperoxyd im Ölbad langsam auf 70° erwärmt. Nachdem das Gemisch etwa 4 Stunden lang auf dieser Temperatur gehalten worden ist, werden weitere 5 ccm Wasserstoffperoxyd zugefügt und das Ölbad 4 Stunden auf 80-90° erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur abdestilliert und der flüssige Rückstand in 40 ccm Acetanhydrid gelöst. Beim Erwärmen im Ölbad tritt gegen 100° unter Aufsieden eine lebhafte Reaktion ein, nachdem sich die Mischung schon vorher stark dunkelbraun verfärbt hat. Überschüssiges Acetanhydrid wird abgezogen und anschliessend im Vakuum der Ölpumpe destilliert. Nach einem eventuellen Vorlauf von Methylnikotinsäureester geht bei 128°/0,36 mm das 3-Carbäthoxypicolyl-(2)-acetat als gelbliches, geruchloses, ziemlich dünnflüssiges Öl über. Es schmeckt bitter und ein wenig anästhesierend. Ausbeute 8,7g = 62 % d.Th.

17. 3-Carboxypyridin-3-aldehyd.

8,7g 3-Carbäthoxypicolyl-(2)-acetat werden auf die gleiche Weise, wie es beim vorstehenden Präparat beschrieben wurde, d.h. durch mehrstündiges Erwärmen mit einer Mischung von Eisessig und 30 %igem Wasserstoffperoxyd auf 70-90° in das N-Oxyd verwandelt. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende rohe N-Oxyd wird in 50 ccm Acetanhydrid aufgenommen und bis zu dessen Siedepunkt im Ölbad erwärmt. Danach wird zunächst im Wasserstrahlvakuum das Acetanhydrid, dann im Vakuum der Ölpumpe das 3-Carbäthoxypicolal-(2)-diacetat überdestilliert. Wegen der Verharzung eines Teils des Kolbeninhalts ist stärkere Überhitzung notwendig und das Rohprodukt bedarf einer Redestillation, bei der es ziemlich konstant bei 156°/0,2-0,25 mm als hochviskoses, gelbes Öl von stark brennendem Geschmack

übergeht. Das frisch destillierte Präparat ist geruchlos, nach längerem Stehen zeigt es einen leichten Geruch nach Essigsäure.

Beim Zumischen von wenig Alkohol erfolgt teilweise Kristallisation. Die Kristalle schmelzen nach Umkristallisation aus Alkohol bei 100-101°(mikro). Die Elementaranalyse der kristallinen Substanz ergab folgende Werte:

$C_{gef.}$ 56,46 %; $H_{gef.}$ 4,06 %; $N_{gef.}$ 6,77 %.

Für 3-Carbäthoxypicolal-(2)-diacetat berechnet:

$C_{ber.}$ 55,51 %; $H_{ber.}$ 5,38 %; $N_{ber.}$ 4,98 %.

Für die Formel eines Acetoxy-azaphthalids (vgl. S.38) berechnet:

$C_{ber.}$ 55,96 %; $H_{ber.}$ 3,65 %; $N_{ber.}$ 7,25 %.

Das kristallisierte Produkt ist in Wasser unlöslich, in Chloroform und in heissem Alkohol leicht, in kaltem Alkohol schwer löslich. Ein Hydrochlorid lässt sich nicht erhalten, aus alkoholischer Salzsäure kristallisiert wieder die Base aus.

Wird 1g dieses Präparats (qualitativ das gleiche Ergebnis erhält man auch mit dem öligen Produkt) etwa eine Stunde lang mit 10 ccm konzentrierter Salzsäure im siedenden Wasserbad erhitzt und im Vakuumexsikkator über konzentrierter Kalilauge eingedunstet, so hinterbleibt ein von wenigen harzigen Teilen durchsetztes Kristallisat, das mit Äther gewaschen, in wenig Wasser gelöst und nach Erwärmen mit Aktivkohle filtriert wird. Beim Versetzen der Lösung mit Natriumacetat fällt die freie Aldehydsäure aus, die aus Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute etwa 350mg. F. 203-204°(mikro).

$C_7H_5NO_3$ $C_{ber.}$ 55,64 %; $H_{ber.}$ 3,34 %; $N_{ber.}$ 9,27 %.
$C_{gef.}$ 55,61 %; $H_{gef.}$ 3,52 %; $N_{gef.}$ 9,03 %.

2,4-Dinitrophenylhydrazon (vgl. S. 39) F. 252°.

Hydroxylammoniumsalz des Oxims: Carboxypyridinaldehyd wird in Alkohol gelöst, dazu eine Lösung von NH_2OH, HCl in Alkohol gegeben und mit einer möglichst stark alkoholhaltigen Lösung von Natriumacetat versetzt. F. 154-156° (aus Alkohol-Wasser).

$C_7H_9N_3O_4$ $C_{ber.}$ 42,21 %; $H_{ber.}$ 4,56 %; $N_{ber.}$ 21,10 %.
$C_{gef.}$ 42,29 %; $H_{gef.}$ 4,61 %; $N_{gef.}$ 20,56 %.

18. 1-(2-Methylpyridyl-3)-2-nitroäthanol.

2,4g 2-Methylpyridin-3-aldehyd[37] werden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und zu einer Mischung von 15g Nitromethan, 10 ccm absolutem Alkohol und 40 Tropfen Diäthylamin unter Kühlung gegeben. Die farblose Lösung wird 4 Tage im Kühlschrank aufbewahrt und anschliessend im Vakuum (starkes Schäumen!) eingedampft. Der zurückbleibende Sirup kristallisiert, besonders bei Zugabe von etwas Essigester, rasch durch.

Der erhaltene Nitroalkohol bildet weisse Kristalle, die nach Umkristallisation aus Äthylacetat bei 118-120°(mikro) schmelzen. Die Base wird durch Lösen in alkoholischer Salzsäure und Zugabe von etwas Äther in das Hydrochlorid überführt, das um 170° (mikro) unter völliger Zersetzung schmilzt. Die Ausbeute an diesem Hydrochlorid, auf den eingesetzten Aldehyd bezogen, beträgt 57,8%.

19. 1-(2-Methylpyridyl-3)-2-aminoäthanol.

a) 2,5g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator werden in 20 ccm Wasser suspendiert und vorhydriert. Dann gibt man eine Lösung von 2,5g 1-(2-Methylpyridyl-3)-2-nitroäthanol-Hydrochlorid in 50 ccm Wasser dazu und schüttelt bei Raumtemperatur bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff. Danach wird auf etwa 50° erwärmt und weiter hydriert, bis das dritte Mol aufgenommen ist. Die für die gesamte Hydrierung benötigte Zeit beträgt etwas mehr als eine Stunde.

Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wird die Lösung im Vakuum weitgehend eingeengt, mit starker Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform perforiert. Die getrocknete Chloroformphase hinterlässt den

Aminoakohol als mehr oder minder gefärbten festen Stoff, der am besten aus Äthylacetat umkristallisiert wird. Er bildet weisse oder etwas gelbliche Kristalle von leicht bitterem Geschmack und basischem Geruch, die bei 111,5° (mikro) schmelzen. Die Ausbeute liegt (nach einmaliger Umkristallisation) um 60 bis 65%.

$C_8H_{12}N_2O$ $C_{ber.}$ 63,13 %; $H_{ber.}$ 7,95 %; $N_{ber.}$ 18,41 %.
$C_{gef.}$ 62,88 %; $H_{gef.}$ 7,89 %; $N_{gef.}$ 18,61 %.

Aus der hydrierten, eingeengten Lösung lässt sich ohne Schwierigkeit das Monohydrochlorid des Aminoalkohols gewinnen, das roh bei 240-245° schmilzt. Das Dihydrochlorid erhält man daraus mit überschüssiger alkoholischer Salzsäure.

$C_8H_{12}N_2O,HCl$ $Cl_{ber.}$ 18,85 %; $Cl_{gef.}$ 18,95 %;

b) 1g 2-Methyl-3-(2-hydroximinoacetyl)-pyridin wird in wässrigem Äthanol gelöst und überschüssige Salzsäure zugegeben. Die Hydrierung mit $Pd/BaSO_4$ verläuft bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff sehr schnell; um das entstandene Aminoketon weiterzuhydrieren, muss danach erwärmt werden. Nach Aufnahme des dritten Mols Wasserstoff tritt Stillstand ein. Man filtriert nun vom Katalysator ab, engt im Vakuum ein und perforiert nach Alkalisierung mit 40 %iger Natronlauge mit Chloroform. Beim Eindampfen der Chloroformlösung bleibt ein dunkelbrauner, meist kristalliner Rückstand im Kolben, der mit Äthylacetat ausgekocht wird. Beim Abkühlen des Essigesters kristallisieren 0,4 g = 43 % Aminoalkohol vom Schmelzpunkt 110° aus. Durch eine zweite Umkristallisation aus Äthylacetat lässt er sich fast farblos erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus 1-(2-Methylpyridyl-3)-2-nitroäthanol erhaltenen Aminoalkohol zeigt keine Depression.

20. 2-Methyl-3-(2-hydroximinoacetyl)-pyridin.

2,7g Natrium werden in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und anschliessend die Lösung in einer Eis-Kochsalzmischung stark abgekühlt.

Dann fügt man 5g 2-Methyl-3-acetylpyridin dazu und leitet trockenes Methylnitrit ein, bis ein Überschuss davon vorhanden ist. Während der ganzen Zeit wird ständig weiter gekühlt. Man destilliert hierauf im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur das überschüssige Methylnitrit sowie den Alkohol ab, löst den Rückstand in wenig Wasser und neutralisiert mit der berechneten Menge verdünnter Salzsäure. Das Isonitrosoketon fällt in bereits recht reiner Form als kristalliner Niederschlag aus und wird nach kurzem Stehen im Kühlschrank abgesaugt. Ausbeute 3,9g = 64 %. Es kann aus Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol umkristallisiert werden und bildet danach weisse, verfilzte, sehr leichte Nadeln, die bei 158° schmelzen. Bei weiterem Erhitzen rekristallisiert die rötliche Schmelze zum grössten Teil. Ein zweiter Schmelzpunkt ist dann um 210-215° (mikro) zu beobachten. Gleichzeitig sublimiert ein Teil der Substanz fort.

Das 2-Methyl-3-(2-hydroximinoacetyl)-pyridin ist in Wasser unlöslich, in Alkohol löst es sich dagegen sehr leicht. Die Löslichkeit in Äther ist begrenzt. Durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure zu seiner Lösung in Äthanol lässt sich ein gut kristallisierendes Hydrochlorid erhalten, das oberhalb von 200° (mikro) unter völliger Zersetzung schmilzt.

$C_8H_8N_2O_2$ $C_{ber.}$ 58,53 %; $H_{ber.}$ 4,91 %; $N_{ber.}$ 17,07 %.
$C_{gef.}$ 58,42 %; $H_{gef.}$ 5,05 %; $N_{gef.}$ 17,18 %.

$C_8H_8N_2O_2$,HCl $Cl_{ber.}$ 17,67 %; $Cl_{gef.}$ 17,49 %.

Aus der Mutterlauge des Isonitrosoketons scheiden sich beim Einengen braune Flocken ab, die nach Waschen mit Wasser und Alkohol um 190° schmelzen. Nach Umkristallisation aus Alkohol bildet dieses Nebenprodukt weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 191° (mikro; in Makroausführung im Schmelzpunktröhrchen 185-186,5°).

21. 2-Methyl-3-(β-Aminoacetyl)-pyridin-Hydrochlorid.

7,7g 2-Methyl-3-(2-hydroximinoacetyl)-pyridin werden in Wasser suspendiert und durch Zusatz von soviel wässriger Salzsäure in Lösung gebracht, als zur Bildung des Hydrochlorids des Isonitrosoketons erforderlich ist. Diese Lösung wird zu 7,7g vorhydriertem $Pd/BaSO_4$.Katalysator (5% Pd) in die Schüttelbirne gegeben und bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff geschüttelt. Dann wird der Katalysator abgetrennt und die Lösung eingedampft. Das Monohydrochlorid des Aminoketons hinterbleibt als bräunlicher Kristallbrei, der durch Digerieren mit wenig Alkohol reinweiss erhalten wird. Das Salz enthält noch 1 Mol Kristallwasser, das es beim Trocknen bei erhöhter Temperatur im Vakuum verliert. Ausbeute 5,0g = 52 %. Der Schmelzpunkt wird je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens bei 205-215° (mikro) gefunden, doch tritt schon weit unterhalb dieser Temperatur allmähliche Zersetzung unter Braun- und schliesslich Schwarzfärbung ein, so dass der Schmelzvorgang nur undeutlich zu erkennen ist.

Das Dihydrochlorid, das aus dem Monohydrochlorid durch Lösen in alkoholischer Salzsäure und Zusatz von etwas Äther erhalten wird, lässt die gleichen Zersetzungserscheinungen beim Erhitzen beobachten.

Die freie Base wird durch Zugabe von Kaliumcarbonatlösung zu der wässrigen Lösung des Mono- bezw. Dihydrochlorids abgeschieden. Sie zersetzt sich schon in wenigen Minuten, besonders beim Umschütteln der alkalischen Lösung unter Dunkelfärbung.

22. 3-Acetylpicolyl-(2)-acetat.

31,4g 2-Methyl-3-acetylpyridin werden in 100g Eisessig gelöst und unter anteilweiser Zugabe von insgesamt 50g 30 %igem Wasserstoffperoxyd (z.B. 20+10+10+10g) 5 bis 6 Stunden im Ölbad auf 80-90° erwärmt.

Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum möglichst weitgehend abdestilliert. Das entstandene N-Oxyd kristallisiert beim Abkühlen durch, ist aber sehr hygroskopisch, so dass es an der Luft wieder zerfliesst. Man gibt zu dem erkalteten N-Oxyd 100 ccm Acetanhydrid und erwärmt die Lösung langsam bis auf 140°. Unter Braunfärbung tritt die Umlagerung ein. Nach dem Abdestillieren des Acetanhydrids im Wasserstrahlvakuum wird im Ölpumpenvakuum das 3-Acetyl-picolyl-(2)-acetat als schwach gelb gefärbtes Öl bei 117-119°/0,5mm überdestilliert. Die Ausbeute liegt meist zwischen 45 und 50%. Das Öl erstarrt im Kühlschrank, wird jedoch bei Raumtemperatur wieder flüssig.

Pikrat: F. 127 - 128°.

23. 3-Acetylpyridyl-(2)-carbinol.

Vorstehendes Produkt wird in halbkonzentierter Salzsäure gelöst und 2-3 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt, die Lösung, die deutlich nach Essigsäure riecht, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrfach aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_8H_9NO_2$,HCl $Cl_{ber.}$ 18,90 %; $Cl_{gef.}$ 18,90 %.

Aus dem Hydrochlorid des Keto-alkohols wird die Base mit einer konzentrierten K_2CO_3-Lösung abgeschieden und in Chloroform aufgenommen.

$Kp_{0,28}$ 103°; F. 73 - 74°. Weisse geruchlose Kristalle.

24. 1,3-Dioxodekalin-Monoimid.

1,3-Dioxodekalin[40] wird in Benzol gelöst und Ammoniak eingeleitet. Der dicke Niederschlag wird nach Verrühren mit viel Äther abgesaugt, durch Auswaschen mit Natronlauge von einem gelben Farbstoff befreit und in verdünnter Salzsäure gelöst. Aus der filtrierten Lösung fällt man

das Enamin mit Natronlauge wieder aus, wäscht gut aus und trocknet bei erhöhter Temperatur im Vakuum. Umkristallisation ist aus Essigester möglich. F. 190-195°.

$C_{10}H_{15}NO$ $C_{ber.}$ 72,69 %; $H_{ber.}$ 9,15 %; $N_{ber.}$ 8,48 %.
$C_{gef.}$ 72,85 %; $H_{gef.}$ 9,19 %; $N_{gef.}$ 8,33 %.

25. Pyrido-(2,3:3,2)-Dekalon-(1) oder
Pyrido-(2,3:4,3)-Dekalon-(2). (vgl.S.29)

Darstellung aus 1,3-Dioxodekalin-Monoimid analog derjenigen des 5-Azatetralons. Nach dem Abdestillieren des Dimethylformamids wird jedoch kurz bis auf 180° erhitzt, nach dem Abkühlen in Salzsäure aufgenommen und mehrfach ausgeäthert, dann alkalisch gestellt und wiederum ausgeäthert. Die tricyclische Base bleibt beim Abdampfen des Äthers als aromatisch riechender fester Stoff zurück, der bei 105-108° schmilzt.

$C_{13}H_{15}NO$ $C_{ber.}$ 77,58 %; $H_{ber.}$ 7,51 %; $N_{ber.}$ 6,96 %.
$C_{gef.}$ 78,31 %; $H_{gef.}$ 7,58 %; $N_{gef.}$ 6,62 %.

26. 5-Azatetralol-(1).

Man löst 5-Azatetralon-(1) in der 10-fachen Menge Methanol und versetzt die Lösung auf einmal mit der doppelten stöchiometrischen Menge (d.h. 1/2 Mol auf 1 Mol Keton) $NaBH_4$, gelöst in wenig Wasser. Nach einer Stunde zerstört man das überschüssige Reagens durch Ansäuern mit verd. Salzsäure, stellt wieder schwach alkalisch mit Sodalösung und verdampft im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird mehrfach mit Äther extrahiert. Beim Verdunsten des Äthers bleibt der Alkohol als farbloses Öl zurück, das in kurzer Zeit erstarrt. Ausbeute 90-95%. Schmelzpunkt nach Umkristallisation aus Benzol-Petroläther 70,5 - 71,5°. Die Reinigung durch Vakuumdestillation ist ebenfalls möglich.

$C_9H_{11}NO$ $C_{ber.}$ 72,5 %; $H_{ber.}$ 7,39 %; $N_{ber.}$ 9,4 %.

$C_{gef.}$ 72,90%; $H_{gef.}$ 7,64 %; $N_{gef.}$ 9,61%.

27. 2-Brom-5-azatetralon-(1).

In eine Lösung von 3g 5-Azatetralon in 5 ccm 50 %iger Bromwasserstoffsäure und 8 ccm Wasser wird das Gemisch aus 1,04 ccm (3,26g) Brom und 5 ccm Bromwasserstoffsäure unter Rühren eingetropft. Es scheidet sich ein rötlich-brauner Niederschlag ab, der beim Erwärmen unter Entfärbung in Lösung geht. Nach dem Verbrauch des Broms wird im Vakuum eingeengt, das Konzentrat mit Äthanol gemischt und Äther bis zur beginnenden Kristallabscheidung zugesetzt. Die Ausbeute an Bromketon-Hydrobromid beträgt 5g, entsprechend 80 % d.Th.
F. 174 - 175°(Zers.), ab 170° zunehmende Verfärbung.

$C_9H_9Br_2NO$ $C_{ber.}$ 35,21 %; $H_{ber.}$ 2,96 %; $N_{ber.}$ 4,56 %.

$C_{gef.}$ 35,83 %; $H_{gef.}$ 3,12 %; $N_{ber.}$ 4,61 %.

Das freie Bromketon kann aus dem Salz durch Alkalisieren der wässrigen Lösung mit K_2CO_3 und Aufnehmen in Äther erhalten werden. Es bleibt nach dem Verdampfen des Äthers als Öl zurück, das erst nach längerer Zeit (3 Wochen) kristallisiert. F. (nicht umkristallisiert, nur auf Ton abgepresst und mit Äther gewaschen) 33-34°. Zersetzung oberhalb 100°, besonders ab 120°.

28. 3-Acetonylpyridin.

Die Base wurde nach J. Amer. chem. Soc. 72, 1988 (1950) aus Pyridyl-(3)-essigsäure und Acetanhydrid-Natriumacetat in einer Ausbeute von 26% gewonnen. Kp_6 106 - 107°. Hydrochlorid: F. 145°.

Literaturverzeichnis.

1) F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 289/61, 52 (1956); ebd. 291/63, 12 (1958).

2) F. Koppe, Dissertation Hamburg 1960.

3) F. Straus u. A. Rohrbacher, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 40 (1921).

4) J. v. Braun, O. Braunsdorf u. G. Kirschbaum, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3656 (1922).

5) J. v. Braun u. K. Weissbach, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 3052 (1930).

6) P.W. Neber, A. Burgard u. W. Thier, Liebigs Ann. Chem. 526, 277 (1936); vgl. ferner P.W. Neber u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 449, 109 (1926); 467, 52 (1928); 515, 283 (1935); D.J. Cram u. M.J. Hatch, J. Amer. chem. Soc. 75, 33, 38 (1953).

7) H.E. Baumgarten u. J.M. Petersen, J. Amer. chem. Soc. 82, 459 (1960).

8) F. Straus u. Ekhard, Liebigs Ann. Chem. 444, 162 (1925).

9) D.H.R. Barton, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027, zitiert nach G. Drefahl u. D. Martin, Chem. Ber. 93, 2497 (1960).

10) W. Hückel u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 616, 46 (1958), zitiert nach G. Drefahl u. D. Martin, Chem. Ber. 93, 2497 (1960).

11) R. Lukes, J. Pitha, J. Kovar u. K. Blaha, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 492 (1960).

12) T. Fujita, J. Amer. chem. Soc. 79, 2471 (1957).

13) C.E. Olson u. A.R. Bader, Organic Syntheses, Vol. 35 (1955).

14) D.L. Turner, Bull. Soc. chim. France, Mem. (5) 16, 439 (1949).

15) W.A. Noyes, Organic Syntheses, Collect. Vol. 2, S. 108 (1950).

16) F. Bohlmann, Chem. Ber. 85, 390 (1952); K.W. Rosenmund u. F. Zymalkowski, Chem. Ber. 86, 37 (1953); W.S. Johnson u. B.G. Buell, J. Amer. chem. Soc. 74, 4517 (1952); D. Craig u. E.C. Gregg jr., J. Amer. chem. Soc. 75, 2252 (1953); R.F. Collins, J. chem. Soc. (London) 1954, 3641 (alle 1,2-Dihydrochinolin betreffend). Über 1,4-Dihydrochinolin: V.V. Levtschenko, J. allg. Chem. 11, 686 (1941); C.M. Knowles u. G.W. Watt, J. Amer. chem. Soc. 65, 410 (1943).

17) F. Straus u. L. Lemmel, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 25 (1921).

18) N. Sugimoto, H. Kugita u. T. Tanaka, J. pharm. Soc. Japan 76, 1308 (1956).

19) S. Tsushima u. S. Sudzuki, J. chem. Soc. Japan 64, 1295 (1943).

20) R. Schröter, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage 1957, Band XI/1, S. 715.

21) J. v. Braun u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3779 (1922); ebd. 56, 1338 (1923); ebd. 57, 382 (1924).

22) M. Ehrenstein u. W. Bunge, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1715 (1934); P. L. Pickard u. H. L. Lochte, J. Amer. chem. Soc. 69, 14 (1947).

23) J. v. Braun u. Lemke, Liebigs Ann. Chem. 478, 181 (1930); E. Godar u. R. P. Mariella, J. Amer. chem. Soc. 79, 1402 (1957).

24) F. Bohlmann u. D. Rahtz, Chem. Ber. 90, 2265 (1957).

25) Festschrift E. C. Barell, Basel 1936, referiert C. 1937 II 220.

26) Beilsteins Handbuch d. org. Chemie, 4. Aufl., Band VII S. 51.

27) M. Mousseron, F. Winternitz u. R. Jacquier, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 224, 1062 (1947); ebd. 224, 1230 (1947); M. Mousseron u. R. Jacquier, Bull. Soc. chim. France, Mem. (5) 18, 106 (1951). Dagegen wieder L. Bateman u. F. W. Shipley, J. chem. Soc. (London) 1955, 1996.

28) Beilsteins Handbuch d. org. Chemie, 4. Aufl., Band VII, S. 561.

29) V. Boekelheide u. W. J. Linn, J. Amer. chem. Soc. 76, 1286 (1954).

30) K. W. Rosenmund u. H. Herzberg, Chem. Ber. 87, 1581 (1954).

31) Beilsteins Handbuch d. org. Chemie, 4. Auflage, Band VII S. 560.

32) K. W. Merz u. H. Stolte, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 293/65, 92 (1960).

33) E. Matsumura, J. chem. Soc. Japan 74, 363 (1953).

34) F. Lions u. K. V. Martin, J. Amer. chem. Soc. 79, 2722 (1957).

35) L. C. Craig u. R. M. Hixon, J. Amer. chem. Soc. 53, 4367 (1931).

36) F. Bottari u. S. Carboni, Gazz. chim. ital. 86, 990 (1956).

37) A. Dornow u. H. Bormann, Chem. Ber. 82, 216 (1949).

38) F. Wille u. L. Saffer, Liebigs Ann. Chem. 568, 34 (1950).

39) C. Gustafsson, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1595 (1937).

40) C.-K. Chuang u. Y.-L. Tien, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 25 (1936).

41) G. Drefahl u. D. Martin, Chem. Ber. 93, 2497 (1960).

Lebenslauf.

Ich wurde am 5. Juli 1931 als Sohn des Lehrers Martin Rimek und seiner Frau Hildegardt geb. Gnadt in Peterswalde/Ostpreussen geboren. Nach der Grundschule besuchte ich von 1941 ab die Hindenburg-Oberschule in Königsberg/Pr., danach die Oberschule in Deutsch-Eylau/Westpr.

Nach dem Ende des Krieges, der meine Ausbildung ein halbes Jahr unterbrochen hatte, erhielt mein Vater, der von 1939 bis 1945 Soldat gewesen war, nach seiner Wiedereinstellung in den Schuldienst eine Planstelle in der Nähe Husums, so dass ich die dortige Hermann-Tast-Schule bis zu meinem Abitur im Frühjahr 1951 besuchen konnte.

Meinen Plan, Chemie zu studieren, musste ich zunächst ein halbes Jahr zurückstellen, da ich keinen Arbeitsplatz in einem chemischen Institut finden konnte. Zum Wintersemester 1951/52 erhielt ich schliesslich die Zulassung zum Chemiestudium an der Universität Würzburg.

Infolge finanzieller Schwierigkeiten war es mir nach dem Wintersemester 1952/53 nicht länger möglich, das Studium fortzusetzen. Glücklicherweise bot sich mir gerade zu dieser Zeit die Gelegenheit, als Apothekerpraktikant in die von Herrn Karl Schmid geleitete Apotheke in Schonungen/Main einzutreten. Nach zwei Jahren, im Oktober 1955, bestand ich in Würzburg die pharmazeutische Vorprüfung und begann darauf im Wintersemester 1955/56 mit dem Studium der Pharmazie an der Universität Kiel, das ich im Sommersemester 1957 mit der Pharmazeutischen Prüfung abschloss.

Mit den experimentellen Arbeiten für meine Dissertation begann ich im Oktober 1957 in Kiel unter der Anleitung des damaligen Privatdozenten Dr. F. Zymalkowski. Nachdem dieser der Berufung auf den ordentlichen Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg gefolgt war, erhielt ich vom Oktober 1959 ab die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Pharmazeutische Chemie in Reinbek bei Hamburg übertragen.

Ende Dezember 1960 schloss ich die praktischen Arbeiten für die Dissertation ab.